
Hvordan skal ACE-hemmere brukes ved hjerteinfarkt?

AKTUELT PROBLEM

ÅSMUND REIKVAM

Email: asmund.reikvam@ioks.uio.no

Institutt for farmakoterapi

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

Postboks 1065 Blindern

0316 Oslo

STEINAR MADSEN

Medisinsk avdeling

Statens legemiddelkontroll

Sven Oftedals vei 6

0950 Oslo

Angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere er etablert som basisbehandling etter hjerteinfarkt som kompliseres av venstre ventrikkelsvikt. Patofysiologisk antas den gunstige effekten å skyldes at ACE-hemmere hindrer remodellering av venstre ventrikkel. Det siste tiåret har det vært antydning at også andre virkningsmekanismer kan stå sentralt, og at ACE-hemmere derfor kan være aktuelle medikamenter ved andre tilstander enn ved dem de har godkjenning for i dag.

Kliniske studier med ACE-hemmere gjennomgås, med spesiell vekt på studier av ACE-hemmere ved hjerteinfarkt, både i akutfasen og i sekundærprofylakse. Disse studiene holdes opp mot den nylig publiserte Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-studien.

HOPE-studien viste at ACE-hemmeren ramipril reduserte kardiovaskulære hendelser hos pasienter med høy risiko på grunn av aterosklerotisk sykdom, men uten dysfunksjon av venstre ventrikkel. Virkningsmekanismen synes å være hemning av den aterotrombotiske prosess i koronararteriene.

Den nye kunnskapen bør få betydning for klinisk praksis. Pasienter med hjerteinfarkt uten at det inntre myokardsvikt, vil kunne profittere på behandling med ACE-hemmer. I denne gjennomgangen vurderes også tidspunktet for start av behandling, betydning av dosestørrelse og kombinasjon med andre sekundærprofylaktiske medikamenter.

Nylig er resultatene fra Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-studien publisert (1, 2). Resultatene vil ganske sikkert få betydning for klinisk praksis. Samtidig kan det være vanskelig å vite hvordan den nye viten skal implementeres. Ikke minst i forbindelse med hjerteinfarkt er det usikkerhet om hva som skal være rådende praksis.

Hvilke pasienter skal ha ACE-hemmere, og på hvilket tidspunkt skal behandlingen settes inn? Hvilke doser skal brukes? Hvordan skal ACE-hemmere brukes sammen med andre sekundærprofylaktiske behandlingsprinsipper? I det følgende vil vi drøfte disse problemstillingene.

Rasjonalet for bruk av ACE-hemmere ved hjerteinfarkt

Hovedindikasjonen for ACE-hemmere er hjertesvikt og hypertensjon. Rasjonalet for bruk av disse medikamentene ved hjertesvikt er knyttet til den såkalte remodellering (3 – 6). Eksempelvis vil en større myokardskade ved hjerteinfarkt medføre endring i størrelse og konfigurasjon av venstre ventrikkel. Noen forandringer skjer allerede de første dagene. Siden inntre en gradvis progrediering, noe som i praksis innebærer dilatasjon av venstre ventrikkel. Ved mindre myokardskade skjer det vanligvis ikke remodellering. ACE-hemmere kan hindre eller forsinke denne utviklingen og således forebygge hjertesvikt og plutselig død.

Med basis i en slik hemodynamisk virkningsmekanisme er ACE-hemmere viktige medikamenter i behandling av dysfunksjon av venstre ventrikkel, uansett hvilke patogenetiske faktorer som ligger til grunn for dysfunksjonen. I flere av de kliniske studiene av ACE-hemmere ved myokardsvikt syntes imidlertid medikamentene også å kunne forebygge nye tilfeller av hjerteinfarkt (7 – 10). Dette er et indisium på at ACE-hemmere har andre gunstige virkninger i tillegg til å hindre remodellering, mest sannsynlig en direkte effekt på utvikling av aterosklerose i koronararterier. Disse observasjonene var bakgrunnen for den ene grenen av Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-studien (1, 2). Målsettingen var å undersøke effekten av ACE-hemmere hos en gruppe høyrisikopasienter med antatt normal venstre ventrikkel, det vil si pasienter som ikke har remodellering som sentral patofysiologisk mekanisme.

HOPE-studien

Dette er en randomisert dobbeltblind studie av ramipril mot placebo og vitamin E mot placebo i 2 · 2-faktorial utforming (factorial design). Det ble rekruttert 9 297 pasienter uten erkjent myokardsvikt, men for øvrig med høy risiko for kardiovaskulære hendelser. Pasientene ble fulgt i 4,5 år. Vitamin E hadde ingen effekt, idet resultatene for vitamin E ikke var forskjellige fra placebo. Primært endepunkt (hjerteinfarkt, slag og kardiovaskulær død) forekom hos 14,0 % i ramiprilgruppen og 17,8 % i placebogruppen, svarende til relativ risiko 0,78 (95 % konfidensintervall 0,70 – 0,86). Effekten var konsistent til stede i alle prespesifiserte grupper og subgrupper.

I HOPE-studien ble det inkludert et høyt antall diabetikere (n = 3 577). Den samme gunstige effekten av ramipril ble funnet hos disse. I tillegg til effekt på makrovaskulære komplikasjoner reduserte ramipril utviklingen av mikrovaskulære forandringer, samt forekomst av nye tilfeller av diabetes.

Effekten av ramipril viste seg etter knapt ett år, og ”kurvene” sprikte ytterligere gjennom hele undersøkelsesperioden. Den relative effekten av ramipril etter 4,5 år var i samme størrelsesorden som det som ble funnet i Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) på tilsvarende tidspunkt. 4S varte i nær seks år, og den relative risiko for mortalitet i gruppen som fikk simvastatin var 0,70 i forhold til placebo, mens relativ risiko for kombinerte kardiovaskulære hendelser var 0,66 (11).

En av substudiene i HOPE var SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E), hvor intima-media-tykkelsen ble undersøkt hos 732 pasienter. I denne studien ble det i tillegg til gruppen som fikk 10 mg ramipril inkludert en gruppe som fikk 2,5 mg ramipril. Vitamin E hadde ingen preventiv virkning. Ramipril forsinket utviklingen av aterotrombose, og 10 mg hadde bedre virkning enn 2,5 mg (12), (resultatene av SECURE-studien er under publisering).

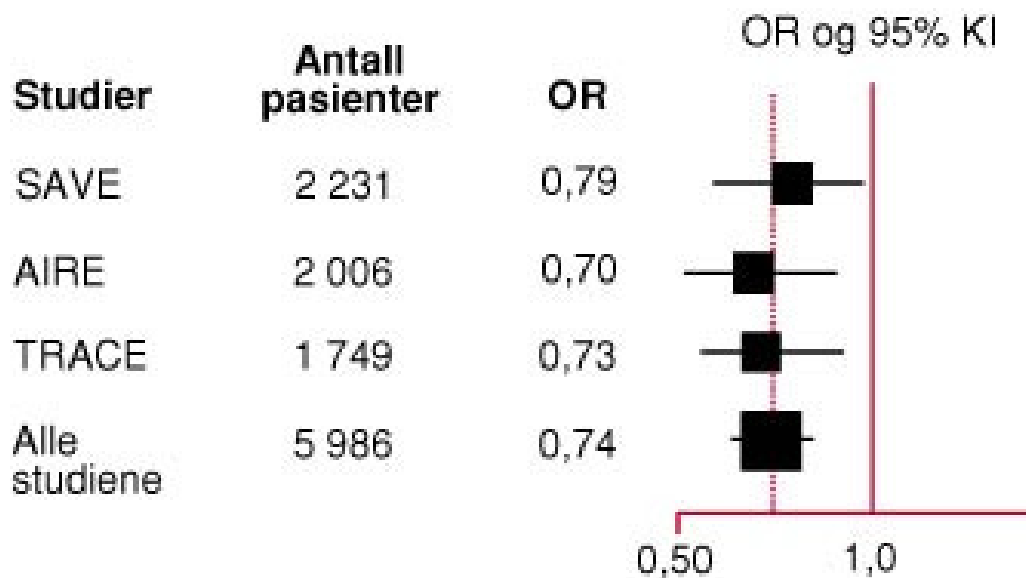
Nytten av ramipril i HOPE-studien kan ikke være knyttet til remodellering. Det er ført solide bevis for at ramipril interfererer med utvikling av aterosklerose i utsatte arterier. Virkningen synes heller ikke primært oppnådd gjennom reduksjon av blodtrykket. I HOPE-studien hadde pasientene i utgangspunktet relativt lavt blodtrykk, og det var små endringer av blodtrykket i forløpet av studien. Det er sannsynlig at den gunstige effekten har sammenheng med reduksjon av angiotensin II-nivået, og med mulig bidrag fra økt mengde bradykinin. Det antas at lokal hemning av ACE i vevene står sentralt. Fortsatt gjenstår det mye før vi forstår virkningsmekanismene i detalj.

Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt – pasienter med myokardsvikt

Resultatene fra tre store kliniske studier er entydige. ACE-hemmere gitt etter hjerteinfarkt reduserer risikoen for nye kardiovaskulære hendelser og bedrer leveutsiktene hos pasienter med nedsatt funksjon av venstre ventrikkel (9, 10, 13). I disse studiene ble det inkludert pasienter med ejeksjonsfraksjon under 40 % i SAVE (Survival and Ventricular Enlargement)-studien (9), under 35 % i TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) (13) og på basis av klinisk hjertesvikt i AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy)-studien (10). I disse studiene ble behandlingen påbegynt 3 – 16 dager etter debut av hjerteinfarkt. Resultatene er angitt i figur 1 (14).

Den samme gunstige effekten er funnet i studier hvor pasienter med hjertesvikt av ulike årsaker ble rekruttert, det vil si at hjertesvikt tidsmessig ikke var direkte assosiert med et akutt hjerteinfarkt (15, 16). Koronar hjertesykdom var den hyppigste årsaken til hjertesvikt også i disse studiene, men en betydelig andel av pasientene hadde kongestiv kardiomyopati.

Etter disse overbevisende studiene har den etablerte praksis vært å evaluere graden av myokardskade i forløpet av det akutte infarkt. Ved antatt stor myokardskade basert på klinisk vurdering eller måling av ejeksjonsfraksjonen, vanligvis med ekkokardiografi eller nukleærmedisinsk teknikk, har det vært anbefalt å behandle med ACE-hemmer. Slike pasienter utgjør imidlertid en mindre andel av det totale antall pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt. Hos pasienter som har normal og nær normal ejeksjonsfraksjon, har ACE-hemmere ikke inngått som standardbehandling.



Risikoreduksjon 26%, $p < 0,0001$

58 færre dødsfall / 1 000 behandlede pasienter

Figur 1 Effekt av ACE-hemmere på mortalitet etter hjerteinfarkt som var ledsaget av nedsatt funksjon av venstre ventrikkel (14). OR=oddsratio, KI=konfidensintervall. Fullstendige navn på studiene er angitt i teksten

Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt – pasienter uten hjertesvikt

HOPE-studien var i utgangspunktet ikke utformet for å undersøke ramipril som sekundærprofylaktisk medikasjon etter hjerteinfarkt. De færreste pasienter ble inkludert i forbindelse med et akutt infarkt. Når det skal vurderes om ramipril er aktuelt som sekundærprofylakse hos alle pasienter etter hjerteinfarkt, er følgende forhold av betydning:

- Av alle pasienter som ble inkludert i studien hadde 51,9 % hatt hjerteinfarkt, og 9,7 % hadde hatt infarkt i løpet av det siste året før inklusjonen. Om lag 80 % hadde verifisert koronarsykdom (1).
- Ramipril påvirket den aterosklerotiske prosessen i karotidene, et kargebet som er disponert for aterosklerose på samme måte som koronararterier (12, resultater under publisering).
- Tidsforløpet for effekten av ramipril i HOPE-studien bemerkes. Effekten kunne påvises etter knapt ett år, og var økende i 4,5 år.

Samlet sett gir dette støtte for det syn at ramipril kan overveies som sekundærprofylakse hos alle pasienter med nylig gjennomgått hjerteinfarkt, også hos dem som er uten hjertesvikt. Det er ikke holdepunkter for, verken ut fra kliniske studier eller ved vurdering av biologisk plausibilitet, at behandlingen bør starte på et senere tidspunkt.

Vurdert i forhold til patogenetiske faktorer er det nå to angrepspunkter for behandling med ACE-hemmere etter hjerteinfarkt. Det ene er å hindre remodellering av venstre ventrikkle, og det andre er å forebygge aterosklerose i koronararterier og i andre arterier som er disponert for denne sykdomsprosessen.

Drøftingen av hvilke konsekvenser HOPE-studien skal få for klinisk praksis, berører en viktig generell problemstilling som kan formuleres slik: I en studie er det vist nytte av en spesifikk behandling, og behandlingen vurderes implementert i klinisk praksis. Skal implementeringen da strengt gjelde de pasientgruppene som inngikk i den kliniske studien, eller er andre beslektede pasientgrupper også aktuelle for behandlingen? I utgangspunktet er det naturlig at den førstnevnte strenge fortolkningen gjelder. Imidlertid kan den samlede dokumentasjon forsvare et avvik fra dette, og til og med være så overbevisende at et avvik bør anbefales.

Det må blant annet skjeles til design av studien som man vurderer resultatene fra. Noen kliniske studier er betydelig selektert i forhold til den totale populasjonen som pasientene er hentet fra. Slike studier har strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier. Pasientgruppen som inngår i disse studiene, er ikke representative for den samlede populasjonen. Andre studier har vide og enkle inklusjonskriterier, og dermed er det relativt få pasienter som ekskluderes. Representativiteten blir da annerledes. HOPE-studien hører til den sistnevnte kategori av studier. I tillegg var funnene konsistenste i alle hovedgrupper og subgrupper. En slik nærgående analyse av HOPE-studien gir

ytterligere støtte for at ACE-hemmere nå er aktuell medikasjon i sekundærprofylakse hos alle pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt – også når det ikke foreligger hjertesvikt.

En parallell til denne typen vurdering finner vi ved vurdering av om simvastatin skal settes inn som behandling etter sykehusopphold for akutt hjerteinfarkt. (11). Et *eksklusjonskriterium* i 4S var hjerteinfarkt i løpet av de siste seks måneder. Pasienter som hadde gjennomgått hjerteinfarkt, ble inkludert i gjennomsnitt om lag tre år etter infarkt. I dagens kliniske praksis blir det anbefalt å starte statinbehandling før utskrivning fra sykehus etter et akutt hjerteinfarkt. Denne konklusjonen er etter vår mening velfundert ut fra en samlet vurdering av simvastatins innvirkning på den patofysiologiske prosessen og de samlede resultater fra kliniske studier.

Akuttfasen av hjerteinfarkt

Kort tid etter at ACE-hemmere ble introdusert i klinisk medisin kom de i søkelyset som potensielt nyttig behandling tidlig i infarktforløpet. Rasjonalet for dette hadde en solid basis. Remodellering og dilatasjon av venstre ventrikkle kan begynne raskt etter inntreden av hjerteinfarkt, og kan i den sårbare tidlige perioden føre til hjertesvikt, arytmi, hjerteruptur og død (3, 17). Renin-angiotensin-systemet blir aktivert i løpet av de første timene, og bidrar til økt hjertefrekvens og økt karmotstand samt redusert perfusjon av koronararteriene (5, 17). Aktivering av renin-angiotensin-systemet kan ha uheldige virkninger på det fibrinolytiske system (18). I dyrestudier har tidlig behandling med ACE-hemmer vist seg å øke kollateral gjennomblødning, redusere forekomst av arytmier og begrense myokardskaden (19, 20).

Det har vært utført fem studier med tidlig ACE-hemmerbehandling ved hjerteinfarkt (21 – 25). I disse studiene var det en generell inklusjon av infarktpasienter, ikke bare pasienter med sviktende myokard. I fire av studiene ble behandlingen startet innen 24 timer og i den femte innen 36 timer. Mortaliteten i disse studiene fremgår av figur 2.

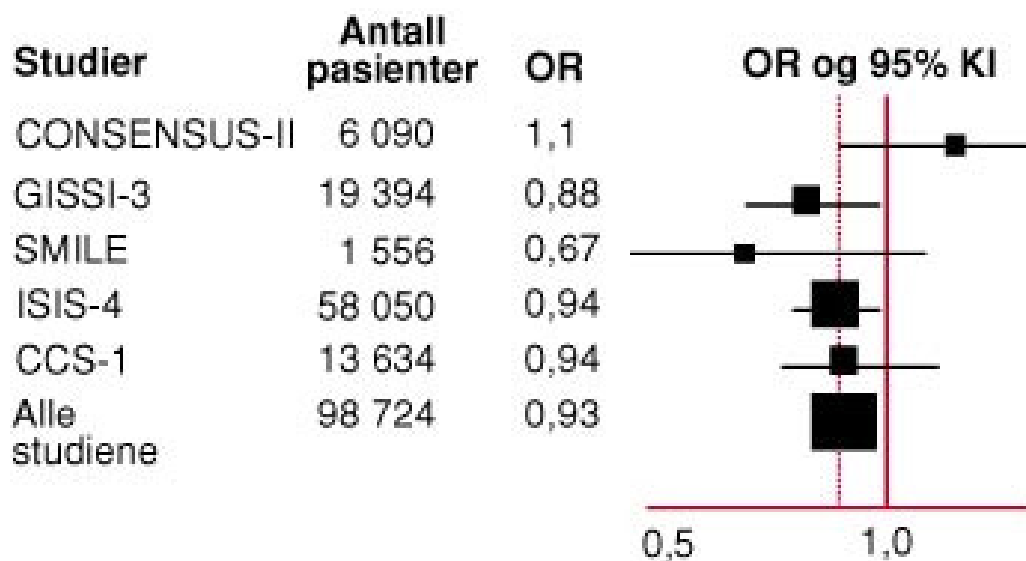
En metaanalyse av fire studier, som totalt telte nær 100 000 pasienter, viste at 30-dagersmortaliteten var 7,1 % i ACE-hemmer-gruppen og 7,6 % i placebogruppen (risikoreduksjon 7 % med 95 % konfidensintervall 2 – 11 %) (26). Det er verdt å merke seg at mesteparten av effekten ble oppnådd de første dagene, således 40 % av total effekt på dag 0 – 1, 44 % på dag 2 – 7 og bare 16 % på dag 8 – 30.

Effekten var best hos pasienter som hadde dysfunksjon av venstre ventrikkle ved randomisering, særlig pasienter med fremreveggsinfarkt. Hos pasienter over 75 år var det ingen signifikant effekt. Muligens kan dette være knyttet til høyere forekomst av bivirkninger som hypotensjon og renal dysfunksjon. Resultater i subgrupper må imidlertid tolkes med forsiktighet, ikke minst når totaleffekten er begrenset. En studie som evaluerte mekanismer gav også støtte for at det er gunstig å intervenere med ACE-hemmer på et tidlig tidspunkt (27). ACE-hemmer induserte meget raskt en bedring av venstre ventrikkels funksjon.

Behandling med ACE-hemmere i den akutte fasen er likevel ikke blitt akseptert som rutinebehandling. Dette er forståelig, siden gevinsten er relativt begrenset, og det er aktuelt å intervensere i en ustabil fase. Behandlingen kan innebære en vanskelig balansegang.

Med basis i resultater fra akuttstudier, og holdt opp mot retningslinjer for langvarig behandling bare for pasienter med myokarddysfunksjon, har det vært foreslått at ACE-hemmer skulle vurderes brukt hos alle pasienter i løpet av de første timer. En fornyet vurdering skulle så gjøres før utskrivning, også for dem som hadde fått påbegynt behandling (28). Etter dette opplegget skulle ACE-hemmere så seponeres hos pasienter med normalt fungerende venstre ventrikkel.

Vi mener den foreliggende dokumentasjon tilsier at behandling med ACE-hemmer bør settes inn så tidlig som mulig etter den første stabiliserende fasen. For de fleste pasienter vil dette kunne skje i løpet av 0–2 dager. Dersom det ikke er kontraindikasjoner, bør behandlingen vurderes opprettholdt for alle uavhengig av myokardfunksjonen. Eksempelvis vil pasienter med utbredt aterosklerose i koronararterier, og eventuell affeksjon også av andre kargebeter, være kandidater for vedvarende behandling. Pasienter med små infarkter, uten iskemi eller holdepunkter for signifikant aterosklerose, har god prognose. For denne gruppen kan det diskuteres om ikke ytterligere dokumentasjon bør foreligge før ACE-hemmere inngår i rutinebehandling.



Risikoreduksjon 6,7%, $p < 0,0001$

4,9 færre dødsfall / 1 000 behandlede pasienter

Figur 2 Effekt av ACE-hemmere på mortalitet ved hjerteinfarkt; studier av behandling i akutfasen (14). OR=oddsratio, KI=konfidensintervall. Fullstendige navn på studiene er angitt i teksten

Klasseeffekt – er det forskjell på ACE-hemmere?

Vi mangler detaljer om virkningsmekanismene. Søkelyset har vært rettet mot det sirkulerende renin-angiotensin-systemet. Sannsynligvis har det lokale renin-angiotensin-systemet som finnes i ulike typer vev en like sentral rolle,

ikke minst for langvarige virkninger. ACE-hemmere har ulik vevsaffinitet og farmakokinetikk, og teoretisk sett kan dette være av betydning. Imidlertid er det ikke ut fra vurderinger av basale mekanismer ført overbevisende dokumentasjon for at noen ACE-hemmere har bedre klinisk effekt enn andre. Kliniske studier har heller ikke gitt indisier på at enkelte ACE-hemmere er bedre enn andre i ekvipotente doser.

For alle medikamenter bør det foreligge dokumentasjon av effekt på harde endepunkter. I og med HOPE-studien finnes det for ramipril noe bredere dokumentasjon enn for andre ACE-hemmere.

Det er dog verdt å merke seg at også for andre ACE-hemmere ble det funnet redusert forekomst av infarkt i studier hvor de ble undersøkt mot placebo ved hjertesvikt (9, 16). Dette antyder at andre ACE-hemmere har et tilsvarende potensial som ramipril. I tiden som kommer vil flere ACE-hemmere bli undersøkt hos pasientkategorier som svarer til dem som inngikk i HOPE-studien. To slike studier er allerede godt i gang; dette gjelder Prevention of Events with ACE-inhibition (PEACE)-studien og European Trial of Reduction of Cardiac Events with Perindopril in stable Coronar Arterial Disease (EUROPA). Resultatene av disse studiene imøteses med spenning.

Det generelle rådet til leger i valg av medikament innen en gruppe bør være knyttet til myndighetenes vurdering. De medikamentene som har dokumentert effekt på en sykdomstilstand, og som følgelig har fått godkjent et indikasjonsområde som er overensstemmende med denne, bør velges.

Mange typer medikamenter i sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt

Medikamentell behandling etter hjerteinfarkt fremstår med økende kompleksitet. Det må ikke glemmes at ikke-farmakologisk intervensjon med hovedvekt på kosthold, røykeslutt og mosjon er av stor betydning. Klinikere har inntil nå for alle pasienter måttet ta stilling til de tre medikamentgruppene acetylsalisylsyre, betablokkere og statiner. Med tillegg av ACE-hemmere som aktuelt alternativ fortoner det seg enda vanskeligere.

Det har vært en grunnregel at nye medikamenter som undersøkes i kliniske studier skal legges på toppen av innarbeidede behandlingsregimer. Dette skjedde også i HOPE-studien. Effekten av ramipril var til stede selv om pasientene ble behandlet med acetylsalisylsyre, betablokker, statiner eller andre kardiovaskulære medikamenter.

Den akkumulerte kunnskap gjennom de siste to tiårene tilsier at medikamentell behandling og profylakse etter hjerteinfarkt må innrettes med ulike angrepspunkter. Multifarmasi eller polyfarmasi er betegnelser som i mange sammenhenger har en negativ klang. Realiteten i dag er likevel at pasienter med visse sykdommer, eksempelvis diabetes og hjerteinfarkt, er tjent med behandling med flere medikamenter med prinsipielt ulike virkninger. I forhold til slike pasientgrupper er det derfor ønskelig med en gjennomgående positiv

holdning til multifarmasi. I praksis vil det for en del pasienter foreligge kontraindikasjoner eller risiko for bivirkninger som gjør at en eller flere av de etablerte behandlinger ikke kommer til anvendelse.

Doser av ACE-hemmere

Det har vært en tendens til å bruke ACE-hemmere i lavere doser enn dem som er anvendt i kliniske studier. Tilbøyeligheten til dette er trolig særlig stor når indikasjonen er sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt. Resultatene som fremkommer i kliniske studier er gruppeeffekter. I den kliniske hverdag får legen aldri vite om bruken av ACE-hemmer hindret en hendelse hos en nærmere angitt pasient. I motsetning til bruk av ACE-hemmer ved hypertensjon er det i sekundærprofylaktisk sammenheng heller ikke noe intermediært endepunkt som behandlingen kan styres etter.

Det er mulig at lavere doser oppfattes som like effektive som høye doser, samtidig som de har den fordel at de gir færre bivirkninger. Eller det kan være at legen er fornøyd i og med at han går til det skritt å intervensere med et medikament, og at han har reflektert mindre over betydningen av dosestørrelse.

Denne problemstillingen ble undersøkt i Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS)-studien (29). Pasienter med hjertesvikt ble randomisert enten til en høy dose lisinopril (måldose 32,5 – 35 mg/dag), svarende til det som var brukt i kliniske studier, eller en lav dose (2,5 – 5 mg/dag). Det viste seg at den høye doseringen sammenliknet med den lave reduserte risikoen for morbiditet og død. Dette skjedde uten at det var økt frekvens av alvorlige bivirkninger, men hypotensjon og svimmelhet ble registrert noe hyppigere i gruppen som fikk høy dose. Konklusjonen fra denne studien er at ACE-hemmere bør brukes i de samme doser som har vært anvendt i kliniske studier.

Budskapet må være at ACE-hemmere bør titreres opp til de doser som har redusert mortalitet og morbiditet i kliniske studier. Lave doser bør bare brukes når pasienten ikke tolererer høye doser. Hos eldre pasienter med hjertesvikt må doseringen overvåkes nøye, og det kan være aktuelt med lavere dose. Dessuten må det tas i mente at pasienter med generell aterosklerose kan ha affeksjon av nyrearteriene, og således være i risiko for endret nyrefunksjon. Nyrefunksjonen skal derfor overvåkes nøye hos slike pasienter.

Konklusjon

Resultater fra de seneste kliniske studier indikerer at ACE-hemmere vil få nye indikasjonsområder. Ved hjerteinfarkt er det holdepunkter for at hemming av angiotensinkonverterende enzym kan være nyttig også hos pasienter uten hjertesvikt. Behandlingen kan med fordel settes inn tidlig i forløpet av et hjerteinfarkt. Doser som er brukt i kliniske studier bør tilstrebes.

LITTERATUR

1. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145 – 53.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253 – 9.
3. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161 – 72.
4. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1127 – 32.
5. Erlebacher JA, Weiss JL, Bulkley BJ, Weisfeldt ML. Early dilation of the infarcted segment in acute transmural myocardial infarction: role of infarct expansion in acute left ventricular enlargement. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 201 – 8.
6. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis JE, Come PC, Nakao S et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986; 74: 693 – 702.
7. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056 – 69.
8. 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.
9. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ jr., Cuddy TE 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. *N Engl J Med* 1992; 327: 669 – 77.
10. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence on heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821 – 8.
11. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383 – 9.
12. Lonn EM, Yusuf S, Doris CI, Sabine MJ, Dzavik V, Hutchison K et al. Study design and baseline characteristics of the study to evaluate carotid

ultrasound changes in patients treated with Ramipril and Vitamin E: SECURE. *Am J Cardiol* 1996; 78: 914 – 9.

13. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670 – 6.

14. Flather MD, Pfeffer MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. I: Hennekens CH, red. *Clinical trials in cardiovascular disease*. Philadelphia: Saunders, 1999: 95 – 105.

15. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429 – 35.

16. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685 – 91.

17. Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin converting enzyme inhibition. *Lancet* 1991; 337: 872 – 6.

18. 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 activity. *Circulation* 1993; 87: 1969 – 73.

19. Ertl G, Kloner RA, Alexander RA, Braunwald E. Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 1982; 65: 40 – 8.

20. Van Gilst WH, De Graeff PA, Wesseling H, De Langen CDJ. 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.

21. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678 – 84.

22. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115 – 21.

23. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669 – 85.

24. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345: 686 – 7.
 25. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80 – 5.
 26. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202 – 12.
 27. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, Glynn RJ, LaMotte FS, Lee RT et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction: the Healing and Afterload-Reducing Therapy Trial. *Circulation* 1997; 95: 2643 – 51.
 28. Maggioni AP. Improved survival after myocardial infarction. *Int J Clin Pract Suppl* 1999; 100: 6 – 9.
 29. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312 – 8.
-

Publisert: 20. november 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2025. Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. desember 2025.