

ANTAGONIZAREA FARMACOLOGICĂ A SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON

MARILENA MONICA ȚÂNȚU¹

¹Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

Cuvinte cheie: sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), neurohormonal, farmacologic

Keywords: renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), neurohormonal, pharmacological

Rezumat: SRAA este un sistem neurohormonal complex, cu rol esențial în reglarea presiunii arteriale și menținerea echilibrului hidro-electrolitic și cu influență importantă asupra structurii și funcționalității componentelor aparatului cardiovascular. Complexitatea SRAA ca sistem neurohormonal determină existența a multiple căi de a întrerupe farmacologic activitatea sa, intervenind la diferite nivele, în funcție de elementul constitutiv căruia se adresează agentul farmacologic sau de reacția enzimatică ce se dorește a fi inhibată.

Abstract: The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is a complex neurohormonal system, essential in regulating blood pressure and maintaining fluid and electrolyte balance and with an important influence on cardiovascular structure and function components. RAAS complexity, as a neurohormonal system, determines the existence of multiple ways to discontinue the pharmacological activity, intervening at different levels, depending on the constituent element to which the pharmacological agent is addressed or on the enzymatic reaction that is meant to be inhibited.

Complexitatea SRAA ca sistem neurohormonal determină existența a multiple căi (1) de a întrerupe farmacologic activitatea sa, intervenind la diferite nivele, în funcție de elementul constitutiv căruia se adresează agentul farmacologic sau de reacția enzimatică ce se dorește a fi inhibată:

- prima cale, larg utilizată, a fost întrebuințarea β-blocantelor pentru a reduce eliberarea de renină din celulele juxtaglomerulare;
- a doua cale, inhibiția directă a activității reninei este investigată activ cu diferiți inhibitori de renină, de exemplu aliskiren; inhibiția directă a SRAA la acest nivel oferă o alternativă de scădere a PS și organoprotecție. În plus, există premise potrivit cărora inhibitorii reninei acționează sinergic cu alți inhibitori ai SRAA, optimizând supresia farmacologică a SRAA.(2) Inhibarea directă a reninei ar putea fi realizată și prin imunizare pasivă sau activă cu producere de anticorpi policlonali antireninemici.(3)
- a treia cale este de a inhiba activitatea ECA - enzima care transformă decapeptidul inactiv AT I în hormonul potent AT II - cu agenții numiți chiar inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), care au confirmat prin creșterea rapidă a utilizării terapeutice;
- a patra cale este antagonizarea competitivă prin atașare la receptorii AT II, fără a induce efectele sale celulare; administrarea de blocant selectiv de receptor AT1 la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare are ca rezultat creșterea nivelului AT II.(4) Sub inhibiția receptorului AT1, acest exces de AT II poate avea rezultate terapeutice benefice fie prin stimularea selectivă a receptorului AT2 cardiac, fie prin accelerarea procesului de transformare a AT II în angiotensina (1-7), cu creșterea nivelului acesteia.(5) Studiile au arătat că blocarea receptorului AT1 cu Olmesartan a redus hipertofia cardiacă indusă de

infarctul miocardic și a îmbunătățit contractilitatea ventriculară. Mai mult, Olmesartanul a determinat creșterea concentrațiilor plasmatică ale angiotensinelor și concomitent creșterea expresiei ARNm al ECA 2 în miocard.(6) Acțiunea angiotensinei II, fiind mediată preponderent de receptorii de tip 1, prin blocarea acestora se previne, respectiv se antagonizează efectele peptidului: efectul presor rapid cât și lent, stimularea sistemului simpatic periferic, efectele asupra SNC (sete, eliberare de ADH, creșterea tonusului simpatic), eliberarea de adrenalină de către medulosuprarenală, stimularea secreției de aldosteron, efectele renale, efectele hipertrofiante cardio-vasculare (7) BRA au avantaje clare față de IECA, concretizate în reducerea marcată a reacțiilor adverse, în special a tusei și angioedemului. Tusea este considerată consecința acumulării de bradikinină după inhibiția enzimei de conversie. Bradikinină are numeroase efecte favorabile – vasodilatație, efecte antiagregante, protecție endotelială, dar și unele adverse – angioedem, posibile aritmii. Ceea ce trebuie menționat este faptul că, după blocarea receptorilor AT1, subtipul AT2 rămâne activ și acționează printr-un mecanism necunoscut, ducând la formarea bradikinină (8), cu efectele sale menționate anterior. Se consideră că blocanții de receptori AT1 duc la o geneză redusă de bradikinină și la o protecție endotelială mai redusă.

Blocanții de receptori AT1 utilizați în practică sunt losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan. Losartanul înregistrează o biodisponibilitate de 33% după administrarea orală, iar timpul de înjumătățire este de 2 ore. Metabolizarea se realizează prin oxidare. Unul dintre metaboliți, derivatul 5-carboxilat blochează mult mai intens receptorii AT1 și are un timp de înjumătățire mai îndelungat: 6-9 ore. Aceste caracteristici îl recomandă ca fiind răspunzător în mare parte de efectul losartanului. Eliminarea se face renal,

¹Autor Corespondent: Monica Țânțu, Muntenia Medical Hospital, str. Pictor Nicolae Grigorescu, nr. 2A, Pitești, România, e-mail: tantumonica@yahoo.com

Articol intrat în redacție în 28.11.2011 și acceptat spre publicare în 31.03.2012
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2012; 2(2):89-92

parțial sub forma nemetabolizată. Valsartanul și ibesartanul au o acțiune mai intensă asupra receptorilor AT₁ și sunt și mai bine tolerați. Blocarea SRAA la nivelul enzimei de conversie sau la nivelul receptorului AT₁ oferă reale beneficii pentru inimă și rinichi. (9) Terapia asociată IECA cu BRA aduce protecție în sindromul metabolic și previne fibrilația atrială, iar BRA dovedesc reale beneficii în terapia hipotensivă, mai ales prin regresia valorilor tensionale în hipertensiunea arterială asociată cu afectare de organe țintă. (10)

- a cincea cale este de a antagoniza receptorii mineralocorticoizi; blocarea farmacologică la acest nivel aduce îmbunătățiri ale disfuncției endoteliale, modulează mecanismele inflamatorii dintre sânge și pereții vasculari, reduce proliferarea celulară și remodelarea cardiovasculară ce conduc la afectări cardiovasculare cu severitate diferită; (11) medicamentele antialdosteronice cele mai cunoscute sunt spironolactona și eplerenona. Cercetările au demonstrat că blocanții receptorilor mineralocorticoizi afectează echilibrul dintre ECA și ECA₂, în sensul scăderii ECA și creșterii ECA₂, cu reducerea nivelului AT II, sugerând un control prin feedback. (12) Mineralocorticoizii cauzează retenție de sare și apă și cresc excreția de K⁺ și H⁺ prin legarea de receptori mineralocorticoizi specifici. Prototipul clasei este 17-spironolactona. Asemenea altor diuretice care rețin K⁺, spironolactona este adeseori administrată împreună cu diuretice tiazidice sau de ansă în tratamentul edemelor și HTA. Astfel de combinații au ca rezultat mobilizarea crescută a fluidului de edem fără perturbări ale homeostaziei K⁺. Spironolactona este utilă în mod particular în tratamentul hiperaldosteronismului primar (adenom suprarenal sau hiperplazie suprarenală bilaterală), precum și al edemelor refractare asociate cu aldosteronism secundar (IC, ciroză hepatică, sindrom nefrotic, ascite severe). Spironolactona este considerată diureticul de elecție la pacienții cu ciroză hepatică. Spironolactona adăugată la terapia standard reduce substanțial morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă clasele funcționale III și IV NYHA. (13) Studiul RALES sugerează faptul că efectele benefice ale spironolactonei sunt aditive celor ale IECA.

Un alt antagonist de receptor mineralocorticoid, investigat intens în cadrul unor studii este eplerenona (EPHESUS -eplerenona versus placebo la pacienții cu disfuncție sistolică postinfarct miocardic; EMPHASIS-eplerenona versus placebo la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa II și cu fracție de eiecție nu mai mare de 35%).

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)

IECA au ca structură de bază 2-metil-propil-L-prolina; se clasifică în trei categorii, diferite din punct de vedere chimic, în funcție de gruparea ligandă a ionului de zinc: sulfidril, carboxil și fosforil. Aceste structuri influențează în mod direct distribuțiile tisulare și căile de eliminare (14), diferențe care pot altera efectele lor asupra funcțiilor diferitelor organe, dincolo de capacitatea lor comună de a scădea presiunea sangvină prin blocarea conversiei AT I în AT II, reducând nivelele circulante și locale ale acesteia. Important este faptul că IECA nu inhibă acțiunile AT II mediate de activarea AT₁ și AT₂ și nu interacționează direct cu alte componente ale SRAA. (15) IECA reduce, de asemenea, secreția de aldosteron și vasopresină.

Profilul farmacologic al IECA

Farmacocinetica IECA - absorbția variază larg în clasa IECA, de la 25% până la 75%. Majoritatea IECA sunt promedicamente, esteri ai compușilor activi. Aceștia rămân inactivi până când sunt transformați în compuși activi prin hidroliza la nivelul ficatului sau țesutului gastrointestinal,

compuși cu liposolubilitate crescută, astfel încât sunt absorbiți mai rapid și mai complet. Gradele variabile de legare la ECA, accesul la țesuturile țintă și eliminare demonstrează de ce diferențele mari de biodisponibilitate au expresie clinică aproape uniformă. (16)

Pentru IECA, biodisponibilitatea după administrarea orală este cuprinsă între 25% și 80% (după compus), în funcție de importanța efectului de prim pasaj hepatic. Captoprilul, administrat oral este repede absorbit și are o biodisponibilitate de 65% (30-40% în prezența alimentelor), iar enalaprilul de 40%, nemodificat de alimente.

Biodisponibilitatea diferă de la un preparat la altul, fiind crescută în cazul captoprilului, perindoprilului, ramiprilului și trandolaprilului.

Administrarea împreună cu alimentele scade biodisponibilitatea captoprilului și perindoprilului, iar în cazul quinaprilului crește timpul necesar atingerii concentrației plasmatice maxime cu aproximativ 30 minute. Restul preparatelor nu interacționează cu alimentele. Indiferent dacă este administrat cu alimente sau nu, captoprilul are același efect asupra reninei plasmatice, aldosteronului, activității enzimei de conversie a angiotensinei I, precum și asupra controlului TA.

Fixarea de proteinele plasmatice este minoră (cu excepția benazeprilatului - forma activă- care se leagă de proteine în proporție de peste 90%). Concentrația plasmatică maximă se realizează după o oră pentru compușii activi ca atare; în cazul prodrogurilor concentrația plasmatică maximă de compus activ se obține după circa 4 ore. Concentrația plasmatică nu este în deplină corelație cu intensitatea și durata efectului terapeutic, acestea depinzând mai mult de disponibilitate și afinitatea pentru enzima de conversie. Difuzarea tisulară a IECA este largă (cu excepția sistemului nervos central). Accesul IECA în creier, prin traversarea barierei hemato-encefalice, este legat de liposolubilitatea medicamentului. Nu se cunosc implicațiile clinice ale acestui fapt.

Totii IECA sunt lipofili, ceea ce determină o bună pătrundere tisulară, respectiv este important pentru inhibarea enzimei de conversie. Lipofilia este mare îndeosebi pentru compușii de ultimă generație - de exemplu quinaprilat, trandolaprilat (denumirea formelor dezesterificate), care sunt foarte activi.

Principala cale de eliminare a IECA este cea renală, cu excepția zofenoprilului, spiraprilului, trandolaprilului și fosinoprilului care au și eliminare hepatică semnificativă. Captoprilul este eliminat cel mai rapid din organism, având o durată de acțiune sub 6 ore, în vreme ce ramiprilatul și trandolaprilatul (metabolitul activ al ramiprilului, respectiv trandolaprilului) sunt excretați cel mai lent față de ceilalți IECA. Fosinoprilul este echilibrat în privința căii de excreție; în prezența alterării funcției renale, crește progresiv eliminarea prin ficat și în acest fel nu se impune adaptarea dozei. De altfel, acest aspect este valabil pentru toți IECA menționați anterior a avea și cale de eliminare hepatică.

Farmacodinamica IECA - profilul farmacodinamic al IECA poate fi apreciat din variate perspective: modificările nivelurilor sangvine ale ECA, AT I, AT II și reninei, modificările hemodinamice. Mecanismul de acțiune evident este reducerea marcată a nivelurilor circulante ale AT II, împiedicând vasoconstricția directă indusă de acest peptid. Concomitent, ECA este inhibată aparent variabil la nivelul pereților vasculari și altor țesuturi, inclusiv creier și cord. Blocarea farmacologică a ECA plasmatice apare a fi mai puțin importantă în tratamentul cronic, în vreme ce inhibarea în diferite țesuturi apare ca principal determinant al efectelor farmacologice ale IECA. Adicional, IECA inhibă kininaza II și cresc nivelul bradikininei, stimulând eliberarea de oxid nitric și

prostaglandine vasoactive.(17)

Cercetările privind înțelegerea mecanismelor prin care IECA scad PS și produc multiple efecte continuă să se extindă. (18) Efectul antihipertensiv al IECA este rezultatul contribuției diferitelor mecanisme, și altele decât reducerea nivelurilor AT II:

- scăderea retenției de aldosteron, care poate determina natriureză și reducerea retenției sodice renale reactive, pe măsura scăderii PS;
- atenuarea creșterii așteptate a activității SNS, observată tipic după vasodilatație (debitul cardiac nu crește, așa cum se întâmplă cu vasodilatatoarele directe, ca de exemplu, hidralazina);
- supresia secreției de endotelină endogenă (19) și
- ameliorarea disfuncției endoteliale (20)

Efectele IECA

Efectele hemodinamice – IECA diminuează rezistența vasculară periferică totală, fără modificarea semnificativă a frecvenței și debitului cardiac, a presiunii pulmonare capilare și a reflexelor vegetative circulatorii; fluxul sangvin renal crește, nu se influențează filtrarea glomerulară, iar fluxul sangvin cerebral este menținut; inhibiția ECA are ca rezultat atenuarea reflectivității undei arteriale și distensibilitatea aortică crescută.(21) Aceste ameliorări hemodinamice contribuie la regresia hipertrofiei, atât la nivelul cordului, cât și la nivelul vasculaturii, regresie care poate fi, din punct de vedere cantitativ, superioară celor înregistrate cu alți agenți antihipertensivi.(22) La pacienții normotensivi sau hipertensivi fără insuficiență cardiacă, IECA influențează postsarcina și presiunea capilară; de asemenea, sunt și venodilatatori și efectul lor poate fi responsabil pentru abilitatea lor de a reduce edemul de gleznă observat la pacienții tratați cu blocanți ai canalelor de calciu, atunci când cei doi agenți sunt asociați.(23) Mai mult, reduc presiunea din atriul drept și ventriculul stâng, precum și presiunea arterială pulmonară. Cresc complianța arterelor mari, protejând vasele de traumatizarea consecutivă hipertensiunii.

Efectele cardiace - IECA oferă beneficii multiple asupra cordului:

- regresia HVS, în măsură mai mare decât cea obținută cu alte clase de medicamente;
- creșterea rezervei de flux coronarian;(24)
- atenuarea vasoconstricției coronare mediate simpatic și ușurarea anginei la câțiva pacienți; (25) studiile SAVE și SOLVD au arătat că IECA reduc cu 20-25% riscul de angină instabilă și IMA la pacienții cu disfuncție de ventricul stâng și insuficiență cardiacă congestivă.(26,27)
- prevenirea toleranței la nitrați, cel mai bine, se pare, cu captopril;
- reducerea mortalității post IMA, mai evidentă la pacienții cu insuficiență cardiacă; dar, probabil, la toți pacienții cu risc înalt; (28) IECA au un efect favorabil asupra diminuării mortalității și morbidității la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng, diabet zaharat sau risc cardiovascular crescut, independent de reducerea presiunii arteriale. Pot fi utilizați în siguranță la pacienții ce prezintă stenoza aortică, factor potențator al riscului cardiovascular total.(29)
- ameliorarea insuficienței cardiace congestive acute și cronice prin alterarea remodelării și reducerea susținută a presarcinii și a postsarcinii; prima clasă terapeutică care s-a dovedit capabilă să oprească progresia remodelării, reducând astfel morbiditatea și mortalitatea în insuficiența cardiacă sunt IECA. Inhibarea ECA are ca efect atât scăderea AT II circulante și locale, cât și creșterea BK. În consecință, balanța dintre procesele de remodelare (AT II

și anti-remodelare (BK) se înclină, în mod benefic, în favoarea ultimei.

IECA previn semnificativ remodelarea experimentală de tip creștere a masei miocardice la distanță de regiunea afectată, indusă prin șocuri electrice transmiodice.(30) Menționăm că acest efect se pierde atunci când se administrează concomitent antagoniști specifici ai receptorilor B2 ai BK, sugerând astfel predominanța efectului legat de BK.

În studii clinice, la pacienți cu disfuncție sistolică de VS sau IC, IECA s-au dovedit eficiente în oprirea progresiei dilatării cardiace pentru o lungă perioadă de timp.(31) Dimpotrivă, la pacienții cărora nu li s-au administrat IECA, volumele cardiace au continuat să crească. Astfel de studii sunt, de fapt, analize pe subgrupuri din loturile unor studii prospective mari, și au demonstrat că efectul benefic asupra remodelării este acompaniat de ameliorarea CV și de scăderea mortalității pacienților cu IC.(32)

- pe modele animale, inhibiția aterosclerozei (33), chiar și fără afectarea PS sau a nivelurilor lipidelor plasmatic; proprietățile antiaterogene pot fi puse pe seama inhibării formării AT II, potențarea bradikininei și creșterea eliberării NO, având ca rezultat diminuarea migrării și proliferării celulelor netede vasculare, acumulării și activării celulelor inflamatoare, stresului oxidativ și îmbunătățirea funcției endoteliale.(34) Studiul SECURE, un substudiu HOPE, a arătat că tratamentul pe termen lung cu IECA întârzie progresia aterosclerozei carotidiene la pacienții cu afectare vasculară sau diabet, dar fără insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă.(35)

Efectele neurohormonale – tratamentul pe termen scurt cu IECA determină scăderea nivelului aldosteronului și creșterea eliberării de renină și nivelului AT I.(36) De asemenea, IECA reduc nivelul plasmatic al epinefrinei, norepinefrinei și vasopresinei. Creșterea nivelului AT I se concretizează în amplificarea producției de bradikinină și în sinteza de AT II prin mecanism nemediat de ECA. La administrarea îndelungată de IECA, atât AT II, cât și aldosteronul tind să revină la valorile inițiale prin activarea unor alte mecanisme fiziopatologice, cum ar fi fenomenul „aldosterone escape”.(37)

Efectele renale – IECA diminuează rezistența vasculară renală, cresc fluxul sanguin renal și promovează excreția de Na⁺ și apă. Rata de filtrare glomerulară rămâne neschimbată sau scade foarte ușor. IECA previn progresia microalbuminuriei, atenuază progresia insuficienței renale la pacienții cu variate nefropatii non-diabetice și asigură renoprotecție la cei cu diabet zaharat.

IECA și efectul lor antitrombotic

Angiotensina II induce activarea plachetelor și stimulează agregarea lor.(38) Prin urmare, blocarea acțiunilor angiotensinei II prin administrarea de IECA sau BRA se obține un efect antiplachetar direct.(39) Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei influențează procesul de trombogeneză și prin îmbunătățirea funcției endoteliale. Prin reducerea nivelului AT II se reduce stresul oxidativ, scăzându-se activitatea oxidului nitric. Astfel, se restabilește bilanțul între două sisteme vasoactive – AT II și NO.

BIBLIOGRAFIE

1. Tase A. Cercetări comparative asupra eficienței terapeutice a unor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, Editura Universității Pitești; 2007.
2. Pitt B, Jamerson KA, Vaughan DE. In Pursuit of BP Control and Improved End-Organ Protection: Optimizing RAS Suppression with Renin Inhibition. JACC. 2005;45-3 (Suppl. A):99A.
3. Gherasim L, Dorobantu M. Tratatamentul hipertensiunii

REFERATE

- arteriale - principii și practică. Editura InfoMedica; 2004. p. 80.
4. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, Lejemtel T. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure, *Circulation*. 1993;88:1602-9.
 5. Iyer SN, Ferrario CM, Chappell MC. Angiotensin (1-7) contributes to the antihypertensive effects of blockade of the renin-angiotensin system, *Hypertension*. 1998;31:356-61.
 6. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004;43:970-6.
 7. Tica A, Voicu V. *Farmacologie*, Editura Medicală Universitară Craiova; 2008.
 8. Opie H, Gersh BJ. *Drugs for heart*, WB Saunders, Philadelphia; 2001.
 9. Moser M, Izzo J, Sica D. The Use of Renin Inhibitors in the Management of Hypertension, *The Journal of Clinical Hypertension*. 2007;9(9).
 10. Petkow-Dimitrow P. New therapeutic targets for ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers, *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117(4):44-50.
 11. Martinez FA. Aldosterone inhibition and cardiovascular protection: more important than it once appeared, *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010;24(4):345-50.
 12. Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M, Pavlotzky E, Hamoud S, Hayek T, et al. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circ Res*. 2005;97:946-53.
 13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717.
 14. Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor. A guide to selection. *Drugs*. 1995;49:516-531.
 15. Jackson EK. Renin and angiotensin in: Hardman JG, Limbird LE, Editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th Ed. New York; 2001. p. 809-841.
 16. Tase A. Cercetari comparative asupra eficientei terapeutice a unor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, Editura Universitatii Pitesti; 2007.
 17. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation*. 1997;95:1115-1118.
 18. Tica A, Voicu V. *Farmacologie*, Colectia Hipocrate, Aius; 2004. p. 195.
 19. Brunner F, Kukovetz WR. Postischaemic antiarrhythmic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1996;94:1752-1761.
 20. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improve endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1996;94:258-265.
 21. London GM, Pannier B, Vicaud E. Antihypertensive effects and arterial haemodynamic alterations during angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens*. 1996;14:1139-1146.
 22. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*. 1996;275:1507-1513.
 23. Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1997;79:431-435.
 24. Motz W, Strauer BE. Improvement of coronary flow reserve after long-term therapy with enalapril. *Hypertension*. 1996;27:1031-1038.
 25. Anthony I, Lerebours G, Nitenberg A. Angiotensin converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation*. 1996;94:3114-3122.
 26. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina inpatients with low ejection fraction. *Lancet*. 1993;340:1173-8.
 27. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M et al. for the ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*. 2002;360:1037-43.
 28. Cleland JGF, Erhardt L, Murray G. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18:41-51.
 29. Badea G, Apetrei E. Hipertensiunea arteriala si stenoza aortica degenerativa – relatie de cauzalitate, consecințe hemodinamice si perspective terapeutice, *Revista Romana de Cardiologie*. 2006;21(2):110-114.
 30. McDonald KM, D'Aloia A, Parrish T. Functional impact of an increase in ventricular mass after myocardial damage and its attenuation by converting enzyme inhibition. *Circulation*. 1996;91:2043-2048.
 31. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C for the SOLVD Investigators. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1995;91:2573-2581.
 32. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
 33. Schoelkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002;80:354-9.
 34. Lopez-Sendon J et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease, *European Heart Journal*. 2004;25:1454-1470.
 35. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V 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.
 36. Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies. *Eur J Heart Fail*. 2000;2:229-33.
 37. Ubaid-Girioli S, Leoní A, Yugar-Toledo JC, Martins LC. Aldosterone Excess or Escape: Treating Resistant Hypertension, *Journal of Clinical Hypertension*. 2009;11(5):245-252.
 38. Filimon S. Riscul trombotic: noțiuni generale și particularitățile lui la bolnavii cu hipertensiune arterială, *Arta Medica*. 2006;1(16):43-48.
 39. Brown NJ, Vaughan DE. Prothrombotic effects of angiotensin, *Adv Intern Med*. 2000;45:419-429.