

616.12
R 49

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

CATEDRA CARDIOLOGIE

Valeriu REVENCO, Romeo GRĂJDIERU

**ROLUL INHIBITORILOR ENZIMEI
DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI
ÎN TRATAMENTUL BOLILOR
CARDIOVASCULARE**

Recomandare metodică

**Chișinău
2005**

616.12
842

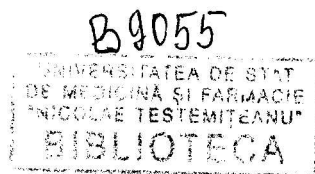
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

CATEDRA CARDIOLOGIE

Valeriu REVENCO, Romeo GRĂJDIERU

**ROLUL INHIBITORILOR ENZIMEI
DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI
ÎN TRATAMENTUL BOLILOR
CARDIOVASCULARE**

Recomandare metodică



Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2005

Aprobat de Consiliul metodic central postuniversitar al USMF
Nicolae Testemițanu pe 29.09.2005

Autori: *V. Revenco*, dr.hab. în medicină, profesor universitar
R. Grăjdieru, dr. în medicină, conferențiar universitar

Recenzent: *L. Groppa*, dr.hab. în medicină, profesor universitar

Redactor: *Lidia Căssa*

Corector: *Nicolae Bătrânu*

Machetare computerizată: *Veronica Istrati*

© CEP *Medicina*, 2005

© V. Revenco, R. Grăjdieru, 2005

CUPRINS

Introducere.....	4
Clasificarea indicațiilor pentru proceduri de diagnostic și tratament.....	5
Mecanismele de acțiune a inhibitorilor enzimei de conversie.....	5
Proprietățile farmacologice, indicațiile și clasele inhibitorilor enzimei de conversie.....	8
Efectele adverse ale inhibitorilor enzimei de conversie.....	11
Inhibitorii enzimei de conversie și insuficiența cardiacă.....	14
Inhibitorii enzimei de conversie și hipertensiunea arterială..	17
Inhibitorii enzimei de conversie și infarctul miocardial.....	18
Inhibitorii enzimei de conversie și protecția cardiovasculară...	20
Inhibitorii enzimei de conversie și diabetul zaharat: prevenirea complicațiilor și renoprotecția.....	21
Inhibitorii enzimei de conversie și insuficiența renală non-diabetică.....	22
Bibliografie selectivă.....	23
Lista abrevierilor.....	30

Introducere

Începând cu anul 1977, când Ondetti și Cushman au descris primul inhibitor al enzimei de conversie (IEC) – captoprilul, această grupa de preparate a devenit piatra de temelie în tratamentul insuficienței cardiace (IC), hipertensiunii arteriale (HTA) și protecției cardiovasculare.

Cunoaștem bine rolul sistemului renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), care prin excesul de angiotensină II (AII) și aldosteronă influențează patologia cardiovasculară. Analiza multor cercetări efectuate demonstrează evident că IEC sunt acele remedii, care întrerup cercul vicios al factorilor de risc, ce eventual pot influența insuficiența ventriculară stângă (VS). Astfel, Dzau și Braunwald consideră că IEC posedă efect cardioprotector primar și secundar. Prevenția primară poate fi explicată prin reducerea hipertensiunii arteriale și hipertrofiei ventriculare stângi. Acțiunea hipotensivă a IEC indirect stopează remodelarea vaselor sanguine și direct inhibă aterogeneza carotidiană și trombogeneza. În cazul declanșării infarctului miocardial (IM), IEC reduc mortalitatea în grupul bolnavilor cu risc înalt. În stările postinfarct, prin acțiunea antiaritmică, ei previn moartea subită. Reducerea presiunii intraventriculare stopează procesul de remodelare post-IM și diminuează incidența insuficienței VS.

Clasificarea indicațiilor pentru proceduri de diagnostic și tratament

Cercetările științifice din ultimii ani apreciază eficacitatea metodelor de diagnostic și tratament în baza clasificării indicațiilor și nivelului de dovezi (tab. 1). În această lucrare, eficacitatea tratamentului va fi expusă în baza aceleiași clasificări.

Tabelul 1

Clasificarea indicațiilor pentru proceduri de diagnostic și tratament

Clasa	Dovezi
I	Situații pentru care există dovezi și/sau consens general că o anumită procedură de diagnostic sau metodă de tratament e utilă și eficientă.
II	Situații pentru care dovezile sunt contradictorii și/sau există o divergență de opinii privind utilitatea/eficacitatea procedurii de diagnostic sau a metodei de tratament
II a	Ponderea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/ eficacității
II b	Utilitatea/eficacitatea este mai puțin susținută prin dovezi/opinii
III	Situații pentru care există dovezi și/sau consens general că procedura de diagnostic/tratament nu este utilă și în anumite cazuri poate fi nocivă

Nivelul de dovezi

A	Prezența unor multiple studii clinice randomizate
B	Prezența unui singur studiu clinic randomizat sau studii nerandomizate
C	Consensul experților

Mecanismele de acțiune a inhibitorilor enzimei de conversie

Este binecunoscut faptul că IEC blochează efectele AII (tab. 2). Această octapeptidă este produsă din *decapeptida-angiotensina I* (AI) prin intermediul enzimei de conversie (EC). EC a angioten-

sinei e depistată în cantități mari în endoteliul vascular pulmonar, dar ea se produce în toate paturile vasculare, inclusiv în arteriile coronariene. Al se formează în ficat din angiotensinogen prin intermediul reninei (protează care se produce în celulele iuxtaglomerulare a rinichilor). Eliberarea reninei poate fi influențată de afectarea fluxului sanguin renal (ischemie renală, hipotensiune), în stări de hiponatriemie (reducerea sodiului în organism sau creșterea eliminării sodiului prin urină) și de stimularea β -adrenergică.

Tabelul 2

Proprietățile patogenetice ale angiotensinei II

Organe /Patologie	Proprietatea patogenetică
Miocard	Hipertrofia miocardului Fibroză interstițială
Arteriile coronare	Disfuncție endotelială cu diminuarea eliberării oxidului nitric Vasoconstricție coronariană influențată de norepinefrină Creșterea stresului oxidativ Inițierea răspunsului inflamator și al ateromei Oxidarea și depozitarea LDL-colesterolului pe endoteliul vascular disfuncțional
Rinichii	Creșterea presiunii întraglomerulare Creșterea pierderii de proteină Fibrozarea și îngroșarea glomerulară Creșterea reabsorbției sodiului
Suprarenale	Creșterea nivelului de aldosteron
Sistemul de coagulare	Creșterea fibrinogenului Activarea inhibitorului plasminogenului (PAI-1)
Ateroscleroza	Stimularea activității oxidative a nicotinamid adenin dinucleotid/nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (NADH/NADPH) Peroxodarea lipidelor

Blocarea EC a angiotensinei induce vasodilatație prin reducerea formării AII și stoparea degradării bradikininei (*tab. 3*). Ca rezultat, în endoteliul vascular are loc blocarea AII și a endotelinei

– acestea fiind substanțe vasoconstrictoare. Concomitent, cresc nivelurile oxidului nitric și prostaciclinoi, care sunt substanțe vasodilatatoare, astfel are loc profilactizarea formării disfuncției endoteliale vasculare.

Tabelul 3

Efectele bradichininoi

Organe	Efect la nivel de celulă	Consecința
Endoteliul vascular	Formarea de oxid nitric și prostaciclinoi	Vasodilatație, antiagregant plachetar, protecția endoteliului
Arteriile coronare	Protecția endoteliului	Participă la dilatarea coronară experimentală indusă de inhibarea EC
Miocard	Precondiționare	Protecție de ischemia recurentă
Pulmoni	Formare de prostaglandine	Tuse, angioedem
Intestin	Mobilizarea Ca^{2+}	Reducerea peristalticiei

Însă, AII poate fi produsă nu numai de EC a angiotensinoi, dar și prin intermediul unei proteaze numite chimază (chimase-like). Se presupune că în cazul IC severe, ca rezultat al acțiunii chimazei, se produce 75% din AII cardiacă, iar inhibarea acesteia previne fibroza cardiacă și reduce progresia IC. Pornind de la acest fapt, bolnavii cu IC severă (fracția de ejeție (FE) VS \leq 25%) vor beneficia de administrarea combinată a IEC cu blocatorii receptorilor AII (BRAII). Blocarea receptorilor AII de tip I (AT-1) stopează acțiunile nedorite ale AII indiferent prin care mecanism a fost produsă. Acest fapt a fost confirmat de studiul CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of reduction in Mortality and morbidity added trial). Interacțiunea AII cu receptorii AT-1 induce efecte nedorite, cum ar fi creșterea frecvenței contracției cardiace, vasoconstricția, hipertrofia miocitară și antinatriureza. Există și alți receptori cu care interacționează AII: de tip II (AT-2) și subtipurile IV (AT-4). Se presupune că stimularea receptorilor AT-2 provoacă reducerea efectelor nocive ale receptorilor AT-1, iar stimularea receptorilor AT-4 exercită un efect antifibrinolic.

All stimulează eliberarea norepinefrinei din terminațiile neuronilor adrenergici, astfel crește tonusul adrenergic. IEC posedă efecte antiadrenergice indirecte și vagomimetice, astfel poate fi explicată absența tahicardiei în cazul vasodilatației periferice. Combinarea mecanismului antiadrenergic cu cel vagomimetic contribuie la efectul antiaritmie al IEC, fapt demonstrat în trialurile randomizate la bolnavii cu IC congestivă, în special, în stările post-IM.

Proprietățile farmacologice, indicațiile și clasele inhibitorilor enzimei de conversie

Luând drept bază farmacocinetica acestor preparate, deosebim 3 clase de IEC (*tab. 4*). Reprezentantul primei clase – captoprilul, este preparat activ. Clasa a II-a e prezentată de prodruguri, prototipul de bază fiind enalaprilul. Aceste medicamente devin active doar după metabolizarea în ficat. Reprezentantul de bază al clasei a III-a este lisinoprilul, care este hidrosolubil și nu se metabolizează în organism, eliminându-se nemodificat prin rinichi.

În mare parte inhibarea EC a angiotensinei se produce în endoteliul vascular, acest mecanism fiind accesibil atât pentru IEC hidrosolubili, cât și pentru liposolubili. Însă poate fi admis faptul că penetrarea celulelor miocardului și inhibarea EC tisulare e realizată de IEC liposolubili – ramipril și perindopril, care au demonstrat un efect cardioprotector în studiile HOPE (Heart Outcomes Protection Evaluation study) și EUROPA (European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators).

Tabelul 4

Proprietățile farmacologice, indicațiile clinice și dozele inhibitorilor enzimei de conversie

Preparatul	Ligandul de zinc	Medicamentul activ	Timpul de eliminare $t^{1/2}$ (ore)	HTA (doze obișnuite/ 24 ore)	IC sau stări postinfarct (doze țintă din rialuri)	Dozele în insuficiența renală Cl/Cr 10-30 ml/min	Eliminarea renală (%)
Clasa I:							
Captopril	Sulfhidril	Captopril	4-6	25-50 mg 2-3/zi	50 mg 3/zi	6,25-12,5 mg 3/zi	95

Clasa a II-a: Prodroguri							
Alacepril	Carboxil	Captopril	8	12,5–25 mg 2/zi	–	–	–
Benazepril	Sulfhidril	Benazeprilat	11	10–40 mg 1–2/zi	–	2,5–10 mg 2/zi	85
Cilazepril	Carboxil	Cilazeprilat	9	2,5–5 mg 1/zi	–	0,5–2,5 mg 1/zi	80
Delapril	Carboxil	Delaprilat	1.21	7,5–30 mg 1–2/zi	–	–	–
Enalapril	Carboxil	Enalaprilat	6; 11 (acum.)	5–20 mg 1–2/zi	10 mg 2/zi	2,5–20 mg 2/zi	88
Fosinopril	Fosforil	Fosinoprilat	12	10–80 mg 1–2/zi	–	10–40 mg 1/zi	50*
Perindopril	Carboxil	Perindoprilat	3–10	4–8 mg 1/zi	–	2 mg 1/zi	75
Quinapril	Carboxil	Quinaprilat	1.8	10–80 mg 1–2/zi	–	2,5–5 mg 1/zi	75
Ramipril	Carboxil	Ramiprilat	13–17	2,5–10 mg 1–2/zi	5 mg 2/zi	1,25–5 mg 1/zi	85
Spirapril	Carboxil	Spiraprilat	<2	3–6 mg 1/zi	–	3–6mg 1/zi	50*
Trandolapril	Carboxil	Trandolaprilat	10	0,5–4 mg 1/zi, ulterior 4 mg 2/zi	4 mg 1/zi	0,5–1 mg 1/zi	15*
Clasa a III-a: Hidrosolubili							
Lisinopril	Carboxil	Lisinopril	7; 12 (acum.)	10–40 mg 1/zi	10–35 mg 1/zi	2,5–5 mg 1/zi	70

* – Eliminare hepatică semnificativă

Cl/Cr – Clirensul creatininei

acum. – timpul de acumulare

Indicațiile IEC sunt prezentate în *tab. 5.*

Indicațiile inhibitorilor enzimei de conversie

Nr. crt.	Indicația
1.	IC, clase I-IV NYHA
2.	Hipertensiunea arterială
3.	IM, faza acută și stările postinfarct
4.	Protecție cardiovasculară în doze selectate (ramipril și perindopril; trandolaprilul este în proces de studiu)
5.	Diabetul zaharat
6.	Nefropatia nondiabetică și diabetică de tip I

În *tab. 6* sunt publicate principalele trialuri, unde au fost administrați IEC.

Rezultatele trialurilor cu inhibitorii enzimei de conversie

IEC	Protecție cardiovasculară	IITA	ICC	IC în stări postinfarct	IM acut	Nefropatia diabetică	Boală renală cronică
Captopril Enalapril		*Capp **Anbp2	**Solvd **V-HeFT **Consensus *Atlas	**Save		** tip I	* *
Lisinopril Perindopril Ramipril Quinapril Trandolapril	**Europa **Hope *Eureka **?Peace neîncheiat	*Allhat *Invest			**Gissi **Trace	*Microho- pe	**Rein **Aask

** - strict indicat; * - indicat

Efectele adverse ale inhibitorilor enzimei de conversie

Tusea

Tusea este unul din cel mai chinuitor și relativ frecvent efect advers (*tab. 7*). Incidența acesteia este de 10–15%, în studiul HOPE mult mai mică – 5,5%.

Acest fenomen este influențat de formarea bradichininei și prostaglandinelor. Cercetările recente sugerează că administrarea preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene reduc tusea, dar diminuează efectul hipotensiv. Altă alternativă este combinarea IEC în doze mici cu blocanții canalelor de Ca (nifedipina). Această combinație scade semnificativ incidența tusei prin mecanisme necunoscute. Înlocuirea IEC cu BRAII reduce semnificativ apariția tusei.

Hipotensiunea

Acest efect advers se manifestă prin simptomatologia de ortostatism în cadrul IC congestive. Apariția hipotensiunii impune reducerea dozei sau suspendarea IEC. Atunci când hipotensiunea este tolerată bine, tensiunea arterială (TA) sistolică poate fi menținută la nivelul de 80–90 mmHg.

Hiponatriemia poate fi un indicator al activării SRAA, iar aceasta mărește riscul hipotensiunii.

Hiperkaliemia

Riscul hiperkaliemiei crește atunci când IEC sunt administrate în combinație cu diureticele din grupa spironolactonei sau în cazul insuficienței renale. În studiul RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators) a fost demonstrată protecția și eficacitatea dozelor mici de spironolactonă administrată în combinație cu IEC și alți diuretici în scopul tratamentului insuficienței sistolice severe a VS. Pentru prevenirea hiperkaliemiei este important de a monitoriza nivelul seric al potasiului.

Efecte renale adverse

Afectarea funcției renale și insuficiența renală reversibilă pot fi influențate de hipotensiune. Aceste efecte adverse mai pot fi induse de reducerea fluxului sanguin renal în cadrul IC severe, de reducerea sodiului și volumului de lichid circulant și de stenoza arte-

riilor renale. În aceste condiții se produce spasmul arteriolelor glomerulare eferente influențată de AII.

În cazul stenozei unilaterale a arterei renale sporește nivelul reninei. În aceste condiții IEC pot produce hipotensiune și, respectiv, oligurie și/sau azotemie. Pentru a evita aceste efecte, e necesară administrarea inițială a dozelor mici de IEC cu aprecierea ulterioară a nivelului TA.

Aceste preparate sunt contraindicate în cadrul stenozei bilaterale a arteriilor renale și creșterii semnificative a creatininei plasmatice (*tab. 7*). Creșterea ușoară a nivelului de creatinină pe fundal de IEC nu necesită suspendarea preparatului.

Angioedemul

Este relativ rar întâlnit: $\approx 0,3\%$ în studiul ALLHAT. Pentru rasa negroidă incidența e mai mare: $0,6\% - 1,6\%$. Această complicație este foarte rar fatală, incidența decesului variază de la 0 până la 1 din 5000–10000 bolnavi.

Mecanismul de bază al acestui efect advers este influențat de bradichinină. Apariția angioedemului impune administrarea s/c a epinefrinei și rar intubarea bolnavului. În acest caz IEC va fi suspendat și luat în considerare BRAII.

Graviditatea

Toți IEC și BRAII manifestă o acțiune embriopatică. Din aceste considerente astfel de grupe de preparate sunt contraindicate în timpul gravidității. Riscul este maxim în al doilea și al treilea trimestru al sarcinii.

Neutropenia și agranulocitoza

Aceste efecte adverse sunt depistate doar la administrarea captoprilului, posibil din cauza grupei sulfhidrile și nu sunt totalmente clare.

Contraindicațiile

Principalele contraindicații includ stenoza bilaterală a arteriilor renale, graviditatea, hipersensibilitatea și hipercaliemia (>6 mmol/L). Nivelul seric al creatininei e de $2,5-3,0$ mg/dL ($220-265$ μ mol/L) se consideră contraindicație în special în cazul IC (*tab. 7*).

IEC nu sunt contraindicați în cazul insuficienței renale moderate (nivelul seric al creatininei $<2,5$ mg/dL sau <220 μ mol/L), hiperkaliemiei moderate (<6 mmol/L) și TA sistolice joase (<90 mmHg) atunci când pacientul este asimptomatic. Pe parcursul tratamentului este necesară aprecierea funcției renale.

Tabelul 7

Contraindicațiile și efectele adverse ale inhibitorilor enzimei de conversie

<i>Efecte adverse</i>	<p>Tusea</p> <p>Hipotensiunea (mai frecvent în stenoza arteriilor renale și IC severă)</p> <p>Deteriorarea funcției renale (poate fi indusă de hipotensiune)</p> <p>Angioedemul (poate fi potențial fatal)</p> <p>Insuficiență renală (rar; riscul crește în caz de stenoză bilaterală a arteriilor renale)</p> <p>Hiperkaliemia (în caz de insuficiență renală, în special cu spironolactona)</p> <p>Erupții cutanate (în special p/u captopril)</p>
<i>Efecte adverse caracteristice dozelor mari de captopril</i>	<p>Pierderea gustului</p> <p>Neutropenie</p> <p>Proteinurie</p> <p>Leziuni orale</p>
<i>Contraindicații și precauții</i>	<p>Graviditatea</p> <p>Insuficiență renală severă (creatinina $\geq 2,5-3,0$ mg/dL sau $\geq 220-265$ mmol/L)</p> <p>Hiperkaliemia (≥ 6 mmol/L)</p> <p>Stenoza bilaterală a arteriilor renale sau leziuni echivalente</p> <p>Hipotensiunea preexistentă</p> <p>Stenoza Ao severă sau cardiomiopatia hipertrofică cu obstrucția tractului de ejeție</p> <p>Mai puțin efective la persoanele negroide în absența diureticelor</p>

Inhibitorii enzimei de conversie și insuficiența cardiacă

Problema de bază a IC este incapacitatea VS de a menține TA și perfuzia normală în organe. Ca rezultat, se activează baroreflexele și crește stimularea adrenergică. Excesul stimulării α -adrenoreceptorilor induce vasoconstricție periferică, iar stimularea excesivă a β -adrenoreceptorilor contribuie la eliberarea reninei, creșterea nivelului de AII și eliberarea aldosteronei. Deci activarea SRAA este indusă de: hipotensiune, activarea baroreflexelor, scăderea perfuziei renale și progresarea ischemiei renale, care provoacă creșterea nivelului de renină. Însă în unele cazuri de IC severă nivelul reninei nu crește. Pentru a obține sporirea reninei și respectiv activarea SRAA e necesară terapia simultană cu diuretice.

AII influențează vasoconstricția periferică, secreția de aldosteron și eliberarea vasopresinei, fapt ce contribuie la retenția anormală a Na^+ și apei. Acest fenomen provoacă creșterea volumului de sânge circulant, apariția și avansarea edemelor cu creșterea ulterioară a presarcinii. Creșterea postsarcinii poate fi explicată prin formarea exagerată a AII, eliberarea norepinefrinei și endotelinei din endoteliul vascular disfuncțional. Hormonii vasodilatatori – peptidele natriuretice atriale, cerebrale și prostaglandinele de origine vasculară la fel sunt activați, însă ei eșuează în obținerea vasodilatației compensatorii. Creșterea postsarcinii și presarcinii influențează dilatarea și remodelarea ventriculară, scăderea progresivă a fracției de ejecție a VS și agravarea IC.

Administrarea IEC reduce nivelul de AII, aldosteronă, norepinefrină și/sau epinefrină și vasopresină, astfel crește activitatea sistemului parasimpatic. Deci administrarea permanentă a IEC ameliorează perturbările neuromorale, ce se instalează în IC, astfel reduce semnificativ mortalitatea și se îmbunătățește pronosticul pacienților (*tab. 8*).

**Studiile mari cu inhibitorii enzimei de conversie
la bolnavii cu insuficiența cardiacă**

Studiul și medicamentul	Condiția clinică	Nr. pacienți	Durata medie a studiului	Rezultatele majore
CONSENSUS Enalapril	IC severă	253	6 luni	Reducerea mortalității la 6 luni cu 40% Reducerea mortalității la 1 an cu 31%
SOLVD Tratament cu enalapril	IC ușoară și moderată	2369	41 luni	Reducerea mortalității cu 18%
SOLVD Tratament profilactic cu enalapril	Disfuncția asimptomatică a VS	4228	37 luni	Reducerea numărului de spitalizări Reducerea riscului IC congestive cu 37%; Mortalitatea nu s-a schimbat
X-SOLVD	Continuarea SOLVD	5165	12 ani	Reducerea riscului de deces cu 10%
V-HeFT-II Enalapril	IC cronică	804	24 luni	Reducerea mortalității cu 18% vs nitrat-hidralazină
SAVE Captopril	Disfuncția VS post-IM	2231	42 luni	Reducerea riscului IC congestive cu 37%; Reducerea mortalității cu 19%
TRACE Trandolapril	Disfuncția VS post-IM	1749	4 ani	Reducerea mortalității cu 22%
AIRE Ramipril	IC simptomatică post-IM	1986	15 luni	Reducerea mortalității cu 27%

CONSENSUS – Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; SOLVD – Studies Of Left Ventricular Dysfunction; X SOLVD – Extended Studies Of Left Ventricular Dysfunction; V-HeFT-II – VA Cooperative Vasodilator Heart Failure; SAVE – Survival and Ventricular Enlargement trial; TRACE – Trandolapril Cardiac Evaluation; AIRE – Acute Infarction Ramipril Efficacy.

În *tab. 9* sunt prezentate indicațiile IEC în IC.

Tabelul 9

Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie în insuficiența cardiacă

Indicații	Clasa	Nivelul de dovezi
Toți bolnavii cu IC simptomatică și FE redusă, clasele NYHA II–IV.	I	A
Disfuncție sistolică a VS cu/fără simptomatică, după IM acut.	I	A
Disfuncție sistolică a VS (FE VS <40–45%) fără simptomatică, în absența IM.	I	A
IC diastolică	IIa	C

FE – fracție de ejeție

Mai mult decât atât, studiile CHARM și Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial Investigators) au demonstrat că asocierea IEC cu BRAII realizează o eficacitate mai înaltă a tratamentului în grupul bolnavilor cu IC severă. Controlul dublu al activității SRAA în cadrul IC severe (FE ≈ 25%) a redus numărul spitalizărilor, a îmbunătățit evident clinica pacienților și a redus riscul decesului cardiovascular. Există dovezi că această combinație realizează controlul hemodinamic și neurohumoral mai eficient, inclusiv prin reducerea nivelului circulant de aldosteronă. Studiul VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction trial), care a inclus pacienți cu FE VS mai mare (FE ≈ 35%), nu a demonstrat beneficiu veridic în cazul asocierii acestor grupe de medicamente.

Deci, posibil, că doar pacienții cu disfuncția severă a VS (FE ≈ 25%) vor beneficia de tratament combinat al IEC cu BRAII.

Inhibitorii enzimei de conversie și hipertensiunea arterială

Unul din principalele mecanisme de menținere a TA la pacienții hipertensivi este activitatea SRAA. La bolnavii cu HTA malignă sau cu stenoza arteriilor renale se produce ischemia renală, fapt ce stimulează eliberarea reninei din aparatul iuxtaglomerular și, ca consecință, creșterea TA.

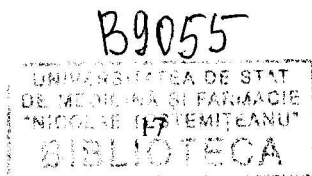
Administrarea IEC la bolnavii cu HTA reduce nivelul de AII, mărește nivelul de bradikinină și reduce formarea endotelinei. În consecință, se produce vasodilatația arteriolelor periferice și reducerea rezistenței vasculare periferice. Concomitent, are loc inhibarea indirectă a activității sistemului simpatic și activarea sistemului parasimpatic. Reducerea indirectă a activității adrenergice suplimentar induce dilatarea arteriolară.

În HTA ușoară și moderată IEC pot fi administrați în monoterapie sau în îmbinare cu alți agenți hipotensivi, chiar și la bolnavii cu nivel redus de renină. În caz de monoterapie cu IEC este foarte importantă respectarea regimului dietetic cu restricția sării. Atunci când pacienții cu HTA gr. I și II nu răspund la monoterapia cu IEC este necesar de a lua în considerare consumul sporit al sării de bucătărie sau activitatea redusă a SRAA.

În afară de reducerea TA, IEC demonstrează protecție vasculară în special la diabetici și la bolnavii cu afecțiuni renale. Aceste preparate se combină excelent cu diureticele și antagoniștii canalelor de Ca.

Conform rezultatelor studiilor randomizate încheiate în 2003 (Blood Pressure Trialists), IEC vs placebo reduc semnificativ incidența ictusului, cardiopatiei ischemice, IC, evenimentelor cardiovasculare majore și decesul cardiovascular la pacienții hipertensivi.

În *tab. 10* sunt prezentate indicațiile IEC la bolnavii hipertensivi.



**Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie
în hipertensiunea arterială**

Indicație	Clasa	Nivelul de dovezi
Controlul TA	I	A
Pacienți cu IC simptomatică, disfuncția sistolică asimptomatică a VS, diabetici, stări post-IM sau ictus, risc înalt p/u boala coronariană.	I	A

Aceste preparate acționează bine la bolnavii hipertensivi de rasă albă. La pacienții de rasă negroidă, în special la vârstnici, IEC sunt mai puțin eficienți, dar eficacitatea tratamentului sporește semnificativ în cazul asocierii diureticelor. Aceste preparate nu alterează în sânge nivelul de colesterol, acid uric și toleranța la glucoză. În linii generale, IEC fac parte din preparatele hipotensive bine tolerate, ce contribuie la o calitate mai bună a vieții pacienților.

Inhibitorii enzimei de conversie și infarctul miocardial

Administrarea IEC în primele 24 ore de IM acut

Rezultatele meta-analizei ale 100000 de pacienți cu IM acut în studiile randomizate din ultimii ani au determinat că IEC se recomandă tuturor bolnavilor cu risc înalt: diabetici, IM anterior și insuficiența asimptomatică sau simptomatică a VS (*tab. 11*). Studiul GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico), care a inclus 19000 de pacienți, a constatat că aplicarea lisinoprilului în faza acută de IM și ulterior timp de 6 săptămâni a redus mortalitatea de la 7,1% până la 6,3% în grupul de control.

Rezultatele acestor studii au constatat că administrarea IEC în faza acută de IM reduce mortalitatea cu 6–11%. Eficacitate mai mare se constată în grupul bolnavilor cu IM anterior extins și la pacienții diabetici. Pacienții nondiabetici la fel beneficiază de tratament cu IEC. Concomitent, aceste cercetări au stabilit că admi-

nistrarea aspirinei nu influențează eficacitatea IEC în faza acută de IM.

Administrarea IEC în stările post-IM

Studiile randomizate din ultimii ani au stabilit că administrarea IEC timp îndelungat reduce cu $\approx 26\%$ mortalitatea bolnavilor cu IM în anamnezic, în special în cazul asocierii insuficienței VS (*tab. 11*). În studiul AIREX (Acut Infarction Ramipril Efficacy Extension Study) ramiprilul administrat timp de 42–59 luni a redus mortalitatea generală cu 36% și mortalitatea absolută cu 11,4% prin mecanismul stopării procesului de remodelare ventriculară și reducerea riscului IM repetat.

Tabelul 11

Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie în infarctul miocardial

Indicații	Clasa	Nivelul de dovezi
IM acut, primele 24 ore		
Pacienți cu risc înalt (IC, disfuncția VS, absența reperfuziei, IM extins)	I	A
Toți bolnavii	Ila	A
IM diagnosticat > 24 ore, stări post-IM		
IC simptomatică		
Disfuncția asimptomatică VS (FE VS < 45%)	I	A
Diabet zahărat sau alți factori de risc înalt	I	A
	I	A

FE – fracție de ejecție

În stările post-IM IEC, în baza acțiunii antiaritmice, reduce cu 20–54% incidența morții subite în grupul bolnavilor cu IC asimptomatică și simptomatică (gr. I–IV NYHA) (*tab. 12*).

**Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie
în scopul prevenirii morții subite**

Indicații	Clasa	Nivelul de dovezi
Pacienți cu IC	I	A
Pacienți cu IM în anamnestic	I	A
Pacienți cu cardiomiopatie dilatativă	I	B

**Inhibitorii enzimei de conversie și protecția
cardiovasculară**

Protecția cardiovasculară sau prevenirea IM la bolnavii cu cardiopatie ischemică a fost stabilită în studiile HOPE și EUROPA. Ambele cercetări au stabilit reducerea incidenței IM, în studiul HOPE și a accidentului vascular cerebral. În prezent continuă studiile PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition trial), în care se apreciază eficacitatea trandolaprilului la bolnavii cu boală coronariană în lipsa insuficienței VS și ON TARGET (Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global End-Point trial), unde se evaluează eficacitatea comparativă a telmisartanului, ramiprilului și combinației acestora la bolnavii cu cardiopatie ischemică.

Mecanismele protecției sistemului cardiovascular sunt următoarele:

- reducerea activității inhibitorului-1 plasminogenului (PAI-1) și, respectiv, activarea fibrinolizei;
- creșterea nivelului de bradichinină și îmbunătățirea disfuncției endoteliale prin eliberarea oxidului nitric;
- potențierea preconșionării influențată de activarea receptorilor bradichininei BK₂, fapt demonstrat în experiment pe tesutul atrial uman;
- reducerea TA.

Studiile HOPE și SAVE au constatat că tratamentul timp îndelungat cu IEC reduce semnificativ necesitatea procedurilor de revascularizare coronariană, posibil în baza proprietăților antitrombotice.

IEC nu posedă acțiune antianginală directă, deci nu sunt medicamente antianginale. Însă este necesar de a accentua că acest grup de medicamente manifestă o acțiune antianginală indirectă prin următoarele mecanisme:

- reducerea necesității miocardului în oxigen prin reducerea postsarcinii;
- reducerea activității adrenergice;
- îmbunătățirea funcției endoteliului vascular.

În *tab. 13* sunt prezentate indicațiile pentru IEC în scopul protecției cardiovasculare.

Tabetul 13

**Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie
în scopul protecției cardiovasculare**

Indicații	Clasa	Nivelul de dovezi
Pacienți cu risc înalt (evidență de boală cardiovasculară sau diabet zaharat și prezența unui alt factor de risc cardiovascular)	I	A

**Inhibitorii enzimei de conversie și diabetul zaharat:
prevenirea complicațiilor și renoprotecția**

Este bine cunoscut faptul că asocierea diabetului zaharat cu HTA mărește semnificativ riscul cardiovascular. Acest lot de bolnavi necesită o reducere mai mare a TA vs pacienții nondiabetici, TA țintă fiind de < 130/80 mmHg.

S-a stabilit că în grupul bolnavilor hipertensivi nondiabetici diureticele tiazide și β -adrenoblocatorii, mai cu seamă în doze mari, reduc sensibilitatea țesuturilor la insulină, iar IEC și ARAPII măresc această sensibilitate. De menționat că diabetul zaharat și HTA se asociază cu insulinorezistența, din aceste considerente este logică administrarea IEC.

În grupul bolnavilor cu nefropatie diabetică tip I IEC au redus cert proteinuria, au diminuat progresia sclerozei glomerulare, au

îmbunătățit funcția renală, au redus mortalitatea și necesitatea dializei și transplantului renal. Studiul MICRO-HOPE (HOPE investigators, substudiul MICRO-HOPE) a constatat o acțiune renoprotectoare la administrarea profilactică și prelungită a ramiprilului în grupul bolnavilor diabetici cu microalbuminurie.

Studiile cu BRAII (irbesartan și losartan) au stabilit efecte renoprotectoare similare în nefropatia diabetică tip 2. Deci în cazul diabetului zaharat tip 1 de elecție vor fi IEC, iar în diabetul zaharat tip 2 – BRAII. Însă este o probabilitate mare că IEC vor manifesta acțiune renoprotectoare și în grupul bolnavilor cu diabet tip 2, de aceea în practică aceste preparate se vor indica atunci când nu vor fi disponibili BRAII.

Pentru a atinge nivelul țintă a TA la bolnavii cu diabet zaharat este utilă asocierea IEC cu diuretice, β -adrenoblocatori sau antagoniști de Ca.

Inhibitorii enzimei de conversie și insuficiența renală nondiabetică

Insuficiența renală (IR) nondiabetică se caracterizează prin creșterea nivelului de creatinină, afectarea funcției glomerulare și creșterea proteinuriei. AII influențează progresarea afectării glomerulare. Metaanaliza a 1594 pacienți cu insuficiență renală demonstrează că IEC stopează progresia IR, inclusiv și prin reducerea TA. Acest fapt a fost reconfirmat de studiile recente cu ramipril AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension Group) și REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy). Este important de a menționa că acest lot de bolnavi necesită o reducere mai mare a TA, nivelul țintă fiind de 125/75 mmHg.

Mai mult decât atât, studiul COOPERATE (Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and ACE inhibitor in nondiabetic renal disease) a demonstrat reducerea mai semnificativă a proteinuriei, scăderea nivelului de creatinină și stoparea avansării IR în cazul asocierii IEC cu BRAII (trandolapril 3 mg și losartan 100 mg).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. 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; 97:2202–2212.
2. Agodoa LY, et al. For the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. *JAMA*, 2001; 285:2719–2728.
3. AIRE Study. The effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 1993; 342:821–828.
4. AIREX Study. On behalf of the AIREX Study Investigators. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension Study. *Lancet*, 1997; 349:1493–1497.
5. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting-enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA*, 2002; 288:2981–2997.
6. Anand IS, et al. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation*, 1989; 80:299–305.
7. BP Trialists. Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003; 362:1527–1535.
8. Cohn JN, et al. For the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1667–1675.

9. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 1987; 316:1429–1435.

10. Domanski MJ, et al. 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.

11. Dzau V, et al. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease. *Am Heart J*, 1991; 221:1244–1263.

12. European Society of Hypertension Guidelines Committee. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21:1011–1053.

13. Expert consensus document on ACE-inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Europ Heart J* (2004)25, 1454–1470.

14. Fox KN. European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA Study). *Lancet*, 2003; 362:782–788.

15. Francis GS. ACE inhibition in cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2000; 342:201–202.

16. Galcera-Tomas J, et al. Effects of early use of atenolol or captopril on infarct size and ventricular volume: A double-blind comparison in patients with anterior acute myocardial infarction. *Circulation*, 2001; 103:813–819.

17. Giatras I, et al. For the angiotensin converting-enzyme inhibition and progressive renal Disease Study Group. Effect of angiotensin converting-enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med*, 1997; 127:337–345.

18. GISEN Study Group. (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Renal functions and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet*, 1998; 352:1252–1256.

19. GISSI-3 Study Group. GISSI-3: effects lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*, 1994; 343:1115–1122.

20. Granger CB, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003; 362:772–776.

21. HOPE Investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000; 342:145–153.

22. HOPE study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. Results of the HOPE study and the MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000; 355:253–259.

23. Jong P, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*, 2003; 361:1843–1848.

24. Kostis JB, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*, 2004; 17:103–111.

25. Latini R, et al. Clinical effects of early angiotensin converting-enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35:1801–1807.

26. Levy BI. Canangiotensin-II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the renin-angiotensin system. *Circulation*, 2004; 109:8–13.

27. Materson BJ, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med*, 1993; 328:914–921.
28. Matsumoto T, et al. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure. *Circulation*, 2003; 107:2555–2558.
29. McEwan JR, et al. The effect of sulindac on the abnormal cough reflex associated with dry cough. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990; 255:161–164.
30. McMurray JJV et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003; 362:767–771.
31. Messerli FH, et al. Vasopeptidase inhibition and angioedema. *Lancet*, 2000; 356:608–609.
32. Morris SD, et al. Angiotensin converting-enzyme inhibitors potentiate preconditioning through bradykinin B₂ receptor activation in human heart. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29:1599–1606.
33. Nakao N, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and ACE inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 361:117–124.
34. Nikolaidis LA, et al. Angiotensin converting-enzyme inhibitors improve coronary flow reserve in dilated cardiomyopathy by a bradykinin-mediated, nitric oxide-dependent mechanism. *Circulation*, 2002; 105:2785–2790.
35. Nussberger J, et al. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med*, 2002; 347:621–622.
36. Opie LH, et al. Enhanced angiotensin-II activity in heart failure: reevaluation of the counterregulatory hypothesis of receptor subtypes. *Circ Res*, 2001; 88:654–658.
37. Pepine CJ, et al. Effects of angiotensin converting-enzyme inhibition on transient ischemia: Quinapril Anti-Ischemia and

Symptoms of Angina Reduction (QUASAR) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42:2049–2059.

38. Pfeffer MA, et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003; 349:1893–1906.

39. Prasad A, et al. Anti-ischemic effects of angiotensin converting-enzyme inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38:1116–1122.

40. Pretorius M, et al. Angiotensin converting-enzyme inhibition alters the fibrinolytic response to cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 2003; 108:3079–3083.

41. Priori SG, et al. for the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2001; 22:1374–450.

42. Priori SG, et al. for the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Updates on the guidelines for sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2003; 24:13–5.

43. RALES Study. 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.

44. Remme WJ, et al. For the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2001; 22:1527–1560.

45. Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction American College of Cardiology; September, 1999. Available from: <http://www.acc.org>.

46. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of

Heart Failure) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult, 2002. Available from: <http://www.acc.org>.

47. RESOLVD Study. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study. *Circulation*, 1999; 100:1056–1064.

48. SAVE study. 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; 327:669–677.

49. SMILE Study. For the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation Study Investigators. The effect of the angiotensin converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1995; 332:80–85.

50. SOLVD Investigators. Effect of enalapril in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991; 325:293–302.

51. 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; 327:685–691.

52. Torp-Pedersen C, et al. For the TRACE Study Group. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*, 1999; 354:9–12.

53. TRACE Study. A clinical trial of the angiotensin converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1995; 333:1670–1676.

54. Van de Werf et al. For the task force of the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. *Eur Heart J*, 2003; 24:28–66.

55. V-HeFT II Study. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive cardiac failure. *N Engl J Med*, 1991; 325:303–310.

56. Vijan S, et al. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med*, 2003; 138:593–602.

57. Webster KA, et al. Apoptosis inhibitors for heart disease. *Circulation* 2003; 108:2954–2956.

58. White WB, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension*, 2003; 41:1021–1026.

59. Zuanetti G, et al. Effect of ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 1997; 96:4239–4245.

Lista abrevierilor:

- IEC** – inhibitorii enzimei de conversie;
- IC** – insuficiența cardiacă;
- TA** – tensiunea arterială;
- HTA** – hipertensiunea arterială;
- SRAA** – sistemul renin-angiotensin-aldosteron;
- Ang II** – angiotensina II;
- VS** – ventriculul stâng;
- IM** – infarctul miocardial;
- EC** – enzima de conversie;
- Ang II** – blocatorii receptorilor angiotensinei II;
- IR** – insuficiența renală.