

USOS CLINICOS DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA. REVISION

José A. Colina-Chourio* y Bernardo Rodríguez-Iturbe**

** Cátedra de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado Postal 526. Maracaibo 4001-A. Venezuela. **Servicio y Laboratorio de Nefrología, Hospital Universitario de Maracaibo, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Apartado 1430, Maracaibo, Zulia 4001-A, Venezuela.*

RESUMEN

Se hizo una revisión y actualización de las drogas del grupo anti-hipertensivas que actúan inhibiendo la enzima convertidora de la angiotensina I, introducidas recientemente en el tratamiento de la hipertensión arterial y otras enfermedades. Se definieron algunas características, su mecanismo de acción y las indicaciones clínicas en algunos estados patológicos además de algunos tipos de hipertensión arterial humana (hipertensión arterial renovascular, hipertensión arterial esencial y refractaria a la terapia convencional), en insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial en pacientes en hemodiálisis.

También se describieron sus usos en enfermedades tales como: edema idiopático, crisis hipertensiva que acompaña a la escleroderma con vasculitis, en el síndrome nefrítico agudo y la hipertensión pulmonar. Por último, se describieron sus efectos secundarios e interacciones con otras drogas.

Glosario de abreviaturas.

- AI = Angiotensina I.
 EC-AI = Enzima convertidora de angiotensina I.
 AII = Angiotensina II.
 PG y PGs = Prostaglandina y Prostaglandinas.
 RPT = Resistencia periférica total.
 ICC = Insuficiencia cardiaca congestiva.

INTRODUCCION

El sistema renina-angiotensina es uno de los mecanismos homeostáticos más importantes en la regulación de la presión arterial y el metabolismo hidrosalino. La enzima proteolítica renina reacciona sobre su substrato tetradecapéptido y lo transforma en un decapeptido inactivo, la angiotensina I (AI), la cual es después transformada por la enzima convertidora de angiotensina I (EC-AI) en el octapéptido activo angiotensina II (AII) (Fig. 1). La EC-AI también es una de las enzimas responsables de la

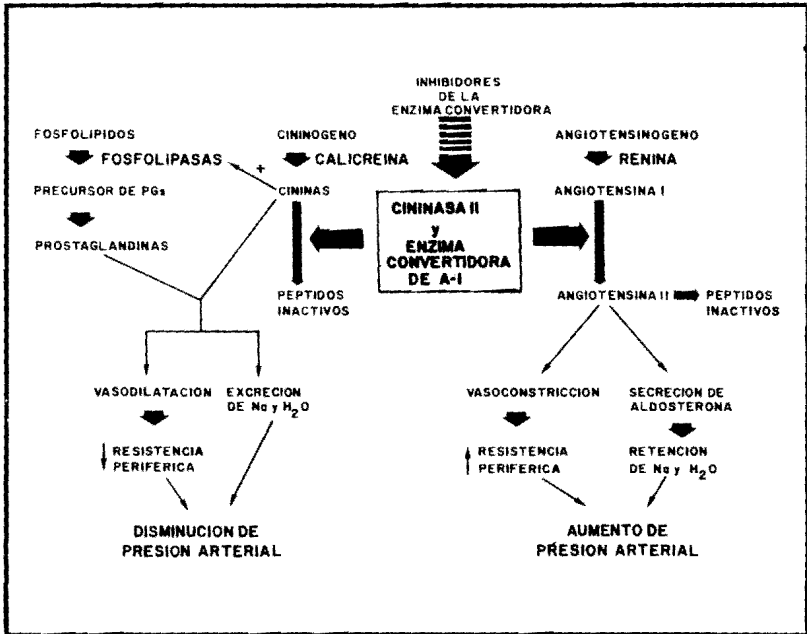


Fig. 1.— Interrelaciones entre los sistemas renina-aldosterona, caliceína y prostaglandinas.

Acciones estimulantes (+), rutas de las vías enzimáticas y efectos hormonales son indicados por flechas continuas, y las acciones inhibitorias por una flecha discontinua. El área sombreada indica el sitio de acción del Captopril y otros inhibidores de la enzima de conversión.

degradación de las cininas [cininasa II] (31, 32) (Fig. 1). Se ha demostrado que las cininas estimulan la producción de prostaglandinas (PGs) (9) (Fig. 1).

Angiotensina II (AII) tiene efecto vasopresor directo y entre otras acciones, estimula la secreción de aldosterona (probablemente a través de la formación de angiotensina III); tanto las cininas como las PGs son vasodilatadores y promueven la excreción de sodio y agua por el riñón (Fig. 1). De tal manera que en condiciones fisiológicas EC-AI favorece el aumento de la presión arterial y la retención hidrosalina. Estos efectos son el resultado de la acción de AII y aldosterona, y de una degradación más rápida de las cininas. Entonces sería lógico pensar que la inhibición de esta enzima produciría una disminución de la presión arterial reduciendo la cantidad de AII que se genera, aumentando la sobrevivencia de las cininas y también indirectamente estimulando la secreción de PGs (Fig. 1).

Captopril (D-3-mercapto-2-metilpropanoil-L-prolina, (Fig. 2) es un inhibidor de EC-AI activo por vía oral que desde su introducción en 1977 (32) ha sido estudiado extensamente en formas de hipertensión esencial y secundaria y ha demostrado que es un agente antihipertensivo muy potente, especialmente en hipertensión renina-dependiente (6, 7, 15). Los efectos antihipertensivos de Captopril son considerados que se derivan principalmente de la inhibición de la formación de AII (Fig. 1). No obstante, también se ha reportado que Captopril reduce la presión arterial en varias formas de hipertensión experimental y clínica en las cuales el sistema renina-angiotensina-aldosterona no es aparentemente el responsable por la elevación de la presión arterial (29, 44). Captopril es efectivo en humanos anéfricos (28), hipertensión arterial esencial de renina baja (1) y en glomerulonefritis aguda (33) que es también un estado de hipertensión de renina baja (37). Además, los efectos antihipertensivos de Captopril persisten por un período de tiempo más largo que aquel en el cual se puede demostrar inhibición de EC-AI circulante (21), y la reducción de presión arterial observada después de inhibición de EC-AI queda disociada temporalmente del descenso de los niveles séricos de AII (8, 45).

Esta evidencia sugiere que Captopril tiene un efecto hipotensor que no está relacionado con la inhibición de la formación de AII. Entre algunos de los mecanismos que pueden ser responsables por los efectos antihipertensivos de Captopril en hipertensión no dependiente de renina pueden estar el aumento de sobrevivencia de las cininas y estimulación de la síntesis de PGs (9, 12, 31, 40) (Fig. 1), alteración de la sensibilidad de reflejos baroreceptores (5, 26, 36), modificación de los mecanismos contráctiles de la vasculatura inducidos por cambios en el transporte iónico (23) y el bloqueo de EC-AI sobre dos péptidos neurohormonales (encefalina y substancia

P) (8). No obstante, ha sido demostrado que la inhibición de EC-AI no es requerimiento para la acción antihipertensiva de estos compuestos (8).

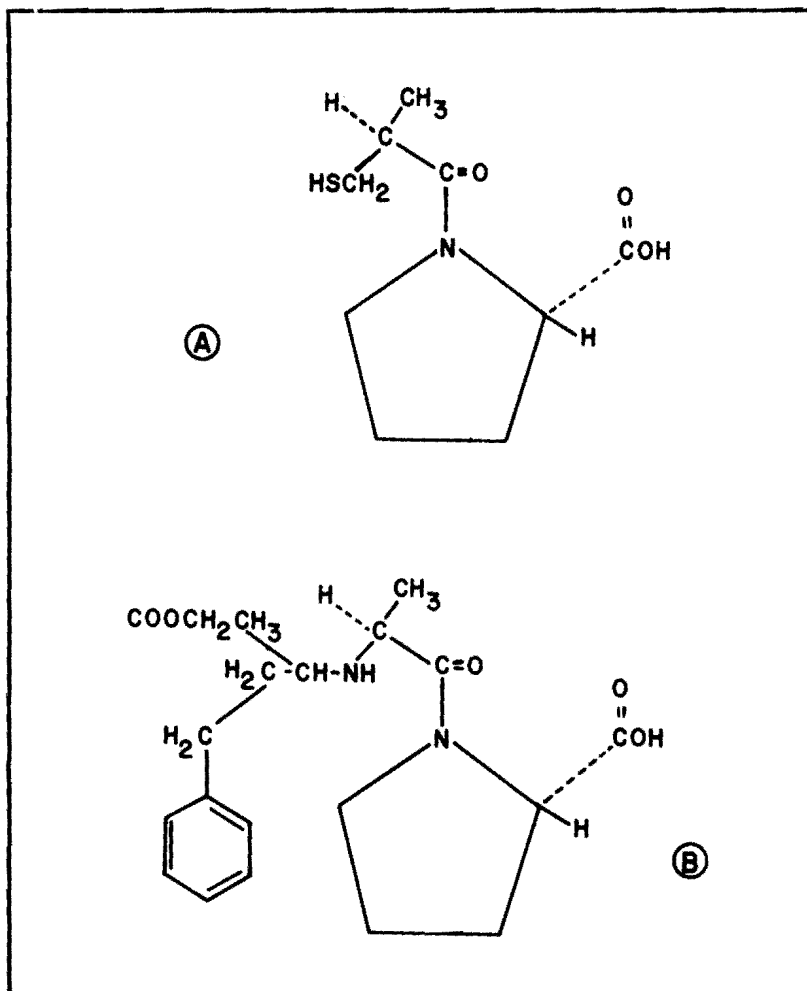


Fig. 2.— Estructura química del Captopril (A), y de MK-421, Enalapril (B).

Ya se encuentra disponible un nuevo grupo de inhibidores de EC-AI para la investigación clínica y para un probable uso terapéutico en el futuro cercano (34, 41). Patchet y col (34) desarrollaron recientemente una serie de nuevos productos que son extremadamente activos como inhibidores de EC-AI y consisten en grupos de péptidos sustituidos de N-carboximetil. Uno de los más activos de éstos compuestos es MK 421 o Ene-

l april ([N-(S)-(etoxycarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil-L-prolina, Fig. 2), que comparado con Captopril no tiene el grupo mercapto en su molécula, es absorbido pobremente por el intestino, tiene comienzo de acción más lento, es de 4 a 9 veces más potente, y tiene un período de acción más largo. No se han reportado efectos colaterales en un período de 2 a 10 semanas (8, 18, 34, 41).

El hallazgo de que Enalapril es más potente que Captopril en disminuir la presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas(41) y humanos(18) y es equipotente en inhibir EC-AI con Captopril, sugiere una vez más que deben haber otros mecanismos hipotensores además de la inhibición de EC-AI envueltos en su mecanismo de acción (25, 26, 31, 36, 40, 41).

Para información más detallada relacionada con las propiedades fisiológicas y farmacológicas de estos compuestos, existe disponibilidad de revisiones extensas en la literatura(22, 48). Se discutirán los usos terapéuticos de Captopril y sus interacciones, así como también las reacciones secundarias y tóxicas asociadas con el uso de este agente.

USOS CLINICOS DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA

Hipertensión renovascular.

Captopril disminuye la presión arterial efectivamente en pacientes con hipertensión renovascular; parece particularmente útil en pacientes con elevados niveles de actividad plasmática de renina o hipertensión maligna o acelerada (39, 43). El régimen terapéutico se detallará a continuación, conjuntamente con el tipo de hipertensión esencial y refractaria.

Hipertensión arterial esencial y refractaria.

Es bien conocido que no más del 15% de los pacientes con hipertensión esencial tiene actividad plasmática de renina y AII elevadas. Por consiguiente, fué sorprendente encontrar que la hipertensión pudo ser controlada en la mayoría de los pacientes con hipertensión esencial por los inhibidores de EC-AI (20). Hasta cierto punto, los efectos de estas drogas en hipertensos esenciales puede ser atribuible a su influencia sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, puesto que se ha encontrado una relación estrecha entre concentración plasmática de renina pre-tratamiento y los cambios producidos por Captopril en la resistencia periférica total (RPT)(26). Captopril puede actuar también aumentando la sobrevida de las cininas(31) y estimulando indirectamente la liberación de PGs(9, 29,

40) (Fig. 1), puesto que este agente también es efectivo en pacientes con hipertensión de renina baja (1, 28, 33).

La terapia con Captopril debe considerarse en pacientes con hipertensión arterial refractaria que no responden satisfactoriamente a la terapia convencional, o cuando se presenten efectos colaterales indeseables o intolerables durante los regímenes de múltiples drogas (diuréticos, bloqueadores adrenérgicos y vasodilatadores). Datos de varios estudios demuestran que la presión arterial diastólica se reduce en un 80% de los pacientes (19) y que este efecto beneficioso puede ser potenciado por la adición de un diurético (3, 5, 16, 39, 46). Aquellos pacientes con hipertensión arterial refractaria que no responden a la terapia (Captopril-diurético) pueden requerir la adición de un agente bloqueador adrenérgico.

La dosis de Captopril debe ser ajustada individualmente, aumentándola desde 25 mg tres veces al día hasta un máximo de 150 mg cuatro veces al día; si la presión arterial diastólica permanece más alta de 95 mm Hg en reposo, debe agregarse un diurético (tiazida o furosemida). Otra razón para agregar un diurético es la ganancia de peso corporal, que puede aumentar 1,5 Kg o más en una semana. Los agentes β -bloqueantes deben ser agregados cuando se presenta taquicardia (frecuencia cardíaca mayor de 100 pulsaciones/minuto) (39). Durante la terapia con Captopril más del 90% de los pacientes con hipertensión esencial y refractaria o renovascular requieren el uso concomitante de un diurético (3, 46); 47% de los pacientes con hipertensión esencial y refractaria y 16,7% de pacientes con hipertensión renovascular requieren el uso concomitante de un agente β -bloqueante (39).

Insuficiencia cardíaca congestiva.

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) frecuentemente se asocia con aumento de RPT producida por hormonas vasoconstrictoras y retenedoras de agua y sodio, probablemente estimuladas por la disminución del flujo sanguíneo renal efectivo. Se ha demostrado que la actividad plasmática de renina está elevada frecuentemente y estrechamente relacionada con RPT (26). La AII reduce el umbral baroreceptor y aumenta la liberación de catecolaminas (26, 36).

El tratamiento con Captopril resulta en mejoría clínica y hemodinámica de la función cardíaca. Este efecto es renina-dependiente, puesto que los pacientes con los más elevados niveles iniciales de renina plasmática tienen la mejoría más dramática de la ICC (17, 26). Informes preliminares obtenidos por cateterización del lado derecho cardíaco con catéter de Swan Ganz a los 60 minutos y 10 semanas después del tratamiento indican

que hay un descenso en RPT, resistencia vascular pulmonar total, presión de aurícula izquierda y presión arterial sistémica sistólica y diastólica (26), y aumento en el gasto cardíaco acompañado de disminución en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (43). La mejoría del gasto cardíaco y la congestión pulmonar es debida a reducción de post-carga, la reducción en la pre-carga se produce después de la mejoría de la función ventricular, puesto que el efecto de Captopril sobre la pre-carga es insignificante. Los hallazgos hemodinámicos más prominentes son la reducción del tiempo de tránsito circulatorio y aumento del gasto cardíaco (43).

Los efectos beneficiosos de Captopril en ICC pueden ser debidos a varios mecanismos: bloqueo de los efectos directos o indirectos de AII sobre el corazón (13, 25); efecto vasodilatador ya mencionado, el cual tiende a disminuir la post-carga (RPT) y el reajuste del umbral baroreceptor y liberación de catecolaminas. Ha sido demostrado que a pesar de la reducción en la presión arterial, no hay taquicardia refleja mediada por los baroreceptores (26, 33).

El régimen terapéutico utilizado en el tratamiento de ICC consiste en 50 mg tres veces diarias durante 10 semanas acompañado de un diurético y un digitálico si son necesarios. En un reporte reciente la droga se administró durante 6 meses en algunos pacientes; dosis repetidas se asociaron con mejoría sostenida y aumento en la tolerancia a las pruebas de esfuerzo (17).

HIPERTENSION EN PACIENTES EN HEMODIALISIS

La hipertensión arterial es un problema frecuente en la insuficiencia renal crónica y cerca del 10% de estos pacientes son resistentes a la terapia convencional. Algunos de estos pacientes tienen niveles elevados de actividad plasmática de renina (42, 47). La terapia con Captopril asociada con hemodiálisis de bajo sodio ha sido utilizada con éxito en este subgrupo de pacientes (14, 42). La dosificación de la droga tiene que ser ajustada individualmente, usualmente empezando con 25 mg tres veces al día. En algunos pacientes se han encontrado efectivas dosis tan bajas como 12,5 mg tres veces al día (43).

OTRAS INDICACIONES POTENCIALES DE INHIBIDORES DE EC-AI

1. Pacientes con edema idiopático y retención postural de sodio y agua pueden tener una respuesta anómala al sistema renina-aldosterona. La terapia con Captopril puede ser beneficiosa puesto que se ha reportado

en estos casos aumento en la excreción de sodio y agua y mejoría clínica(30). La droga puede empezarse con 25 mg tres veces al día e incrementarse si es necesario para ajustarlo a las necesidades del paciente.

2. Pacientes con esclerodermia que desarrollan crisis hipertensiva pueden mostrar una mejoría dramática en su función renal y cicatrización de úlceras de los dedos por vasculitis (27). Más de 30 pacientes con insuficiencia renal aguda debida a esclerodermia han sido tratados con Captopril hasta la fecha con resultados halagadores(38). Los autores de este artículo tienen experiencia preliminar con el uso del Captopril en la hipertensión que acompaña al lupus eritematoso diseminado y daño renal, también con resultados halagadores (resultados no publicados).

3. El síndrome nefrítico agudo se asocia con supresión de la actividad plasmática de renina (37) y disminución de la excreción urinaria de PGs y calicreínas(11). La administración de Captopril a niños severamente hipertensos con glomerulonefritis aguda resultó en normalización de la presión arterial y diuresis en las primeras 24 horas. La posibilidad de que este efecto es mediado por aumento de las calicreínas y PGs no ha sido probada. El tratamiento a corto plazo (24-48 horas) con Captopril a dosis de 25-50 mg 4-6 veces diarias parece ser bien tolerado por estos pacientes (33)

4. Los inhibidores de la EC-AI han sido usados en hipertensión pulmonar experimental y humana. La lógica de este tratamiento en esta condición radica en el hecho de que las células endoteliales de la vasculatura pulmonar contienen las más altas concentraciones de EC-AI, y tanto bradikinina como AII han sido implicadas como factores importantes en la regulación del tono vascular pulmonar(38). En el presente momento no hay evidencia conclusiva del potencial terapéutico de Captopril en esta condición (38).

En líneas generales, se recomienda acompañar la terapia con Captopril con restricción en la ingesta de sodio y potasio, de acuerdo al cuadro clínico individual del paciente.

EFFECTOS INDESEABLES DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA

Los efectos colaterales más comunes del Captopril son reacciones alérgicas y tóxicas que usualmente están asociadas con la terapia a largo plazo. En el 10-12% de los casos pueden aparecer alteraciones en el sentido del gusto y/o erupciones cutáneas ocasionalmente precedidos de fiebre.

También se han descrito proteinuria y glomerulonefritis membranosa. Recientemente se describió en pacientes con estenosis de arteria renal y trasplante renal, insuficiencia renal aguda que mejoró al discontinuar la droga (21).

La reacción más temida es la supresión de actividad de la médula ósea que ocurre en el 0,3% de los casos (5, 19, 43). Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o que presentan enfermedades asociadas con depresión del sistema inmune tienen riesgo más elevado de contraer esta complicación. El efecto tóxico sobre la médula ósea parece ser reversible al discontinuar la droga.

Deben evaluarse la cuenta blanca y proteínas urinarias cada 2 semanas, o semanalmente en el paciente de alto riesgo. Frecuentemente, la primera manifestación de la supresión de la médula ósea es el dolor de garganta, el cual debe ser considerado como una señal de alarma.

Captopril no debe ser utilizado en el embarazo en el momento actual, porque su uso en esta condición ha sido asociado con trastornos en condiciones experimentales en animales, tales como una tasa insusualmente alta de nacimiento precoz (35) y muerte fetal con cambios vasculares pulmonares (24).

La mayoría de los investigadores concuerdan en que las reacciones adversas del Captopril son atribuibles a su molécula particular: el grupo mercapto (Fig. 2). Esta molécula es similar a la existente en penicilamina y antagonistas de metales pesados (18) y ejerce su acción quelante sobre la metaloenzima EC-AI (20). A diferencia de los vasodilatadores farmacológicos, que inducen mareo, depresión mental e impotencia, Captopril no tiene efectos secundarios inherentes a su mecanismo de acción, excepto hipotensión arterial postural o no en pacientes previamente deshidratados o tratados con bloqueadores ganglionares (19).

INTERACCION CON OTRAS DROGAS

1. Hipotensión postural o no postural puede observarse cuando Captopril se administra con otros agentes antihipertensivos, particularmente bloqueadores ganglionares y en pacientes en los cuales los diuréticos han inducido depleción de volumen (19, 43). Este efecto no se previene con el descenso de la dosis de Captopril (43).

2. Hiperkalemia puede ser inducida por la administración concomitante de suplementos de potasio o de diuréticos retenedores de potasio

(tales como espironolactona, triamterene o amiloride), puesto que Captopril se asocia con elevaciones de la concentración sérica de potasio (43).

3. La asociación de Captopril y Cimetidina ha sido reportada que produjo disfunción neurológica en 2 pacientes (4).

4. Los agentes anti-inflamatorios no-esteroides han sido reportados como drogas que pueden aumentar la presión arterial por su capacidad para inhibir la síntesis de PGs (10). Indometacina ha sido señalada como atenuante del efecto hipotensor y minimizador del aumento de la actividad plasmática de renina que resulta de la terapia con Captopril (12), por lo que debe evitarse el uso de estas drogas conjuntamente con Captopril.

ABSTRACT

Clinical uses of converting-enzyme inhibitors. A Review. Colina-Chourio J. (*Cátedra de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado Postal 526. Maracaibo. 4001-A. Venezuela*), Rodríguez-Iturbe B. *Invest Clín* 25(1): 33-47, 1984.— Recent antihypertensive drugs that inhibit the conversion of angiotensin I are reviewed. Biochemical, physiological and pharmacological characteristics as well as their mechanism of action were described. Clinical implications for the use of these drugs in some types of human hypertension (renovascular, essential resistant and hypertension in hemodialysis) and congestive heart failure are discussed. Other potential clinical uses of angiotensin I converting-enzyme inhibitors (idiopathic edema, scleroderma with malignant hypertension and ischemic ulcers, acute nephritic syndrome and pulmonary hypertension) are considered. Finally, the unwanted effects and drug interactions of converting-enzyme inhibitors were described.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ABE K., ITO T., SATO M., HARUYAMA T., SATO K., OMATA K., IWATARI M., SAKIRAI Y., IAMI J., YOSHINAGA K.: Role of prostaglandins in the antihypertensive mechanism of Captopril in low renin hypertension. *Clin Sci* 59: 141s, 1980.
- 2— ATKINSON AB., BROWN JJ., DAVIES DL., FRASIER R., LECKIE B., LEVER AF., MORTON JJ., ROBERTSON JIS.: Hyponatremic hypertensive syndrome with renal-artery occlusion corrected by Captopril. *Lancet* 2: 606-608, 1979.
- 3— ATKINSON AB., LEVER AF., BROWN JJ., ROBERTSON JIS.: Combined treatment of severe intractable hypertension with Captopril and diuretic. *Lancet* 2: 105-109, 1980.

- 4- ATKINSON AB., BROWN JJ., LEVER AF., FRASER R., LECKIE B., MORTON JJ., ROBERTSON JIS.: Neurological dysfunction in two patients receiving Captopril and Cimetidine. *Lancet* 2: 36-37, 1980.
- 5- ATKINSON AB., ROBERTSON JIS.: Benefit versus risk of Captopril therapy. In: *Recent advances in hypertension therapy. Captopril*. Brunner HR, Gross F, eds., p 50-64, Excerpta Medica Publishers, Amsterdam 1981.
- 6- AURELL M., RUDIN A., TISELL LE., KINDBLOM LG., SANDBERG G.: Captopril effect on hypertension in a patient with renin-producing tumor. *Lancet* 2: 149-150, 1979.
- 7- CASE DB., ATLAS SA., LARAGH JH., SEALEY JE., SULLIVAN PA., Mc-KINSTRY DN.: Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by oral converting-enzyme inhibitor (SQ 14,225, Captopril) in hypertensive patients. *Prog Cardiovasc Dis* 21: 195-206, 1978.
- 8- COHEN ML., KURZ K.: Captopril and MK-421: Stability on storage, distribution to the central nervous system, and onset of activity. *Fed Proc* 42: 171-175, 1983.
- 9- COLINA-CHOURIO J., McGIFF JC., MILLER MP., NASJLETTI A.: Possible influence of intrarenal generation of kinins on prostaglandin release from the rabbit perfused kidney. *Brit J Pharmacol* 58: 165-172, 1976.
- 10- COLINA-CHOURIO J., McGIFF JC., NASJLETTI A.: Effect of indomethacin on blood pressure in the normotensive unanesthetized rabbit: possible relation to prostaglandin synthesis inhibition. *Clin Sci* 57: 359-365, 1979.
- 11- COLINA-CHOURIO J., RODRIGUEZ-ITURBE B., BAGGIO B., GARCIA R., BORSATTI A.: Inhibition of urinary excretion of prostaglandins (PGE₂ and PGF_{2α}) and kallikrein in acute glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 20: 217-224, 1983.
- 12- CRANTZ FR., SWARTZ SL., HOLLENBERG NK., MOORE JJ., DLUHY RG., LEVINE L., WILLIAMS GH.: Role of prostaglandins in the hypotensive response to Captopril in hypertension. *Clin Res* 27: 529A, 1979.
- 13- FAAR WC., GRUPP G.: Sympathetically mediated effects of angiotensin on the dog heart in situ. *J Pharmacol Exp Ther* 156: 528-533, 1967.

- 14- FOUAD EM., TARAZI RC., BRAVO EL., HART NJ., CASTLE L., SALCEDO E.: Long-term control of congestive heart failure with Captopril. *Am J Cardiol* 49: 1489-1496, 1982.
- 15- GAVRAS H., BRUNNER HR., LARAGH JH.: An angiotensin converting enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *New Eng J Med* 291: 817-821, 1974.
- 16- GAVRAS H., BRUNNER HR., TURINI GA., KERSHAW GR., TRIFFT CP., CUTTELOD S., GAVRAS I., VUKOVICH RA., MCKINSTY DN.: Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. *New Eng J Med* 298: 991-995, 1978.
- 17- GAVRAS H., FAXON DP., BERKOBERR J., BRUNNER HR., RYAN TR.: Angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Circulation* 58: 770-776, 1978.
- 18- GAVRAS H., WAEBER B., GAVRAS I., BIOLLAZ J., BRUNNER HR., DAVIES RO.: Antihypertensive effect of a new oral angiotensin converting enzyme inhibitor "MK-421". *Lancet* 2: 543-547, 1981.
- 19- GAVRAS H., BRUNNER HR., GAVRAS I.: Captopril in the treatment of hypertension. *Ann Int Med* 95: 505-506, 1981.
- 20- GROSS F.: Introduction. In: Recent advances in hypertension therapy: Captopril. Brunner HR, Gross F, eds, p 1-3, Excerpta Medica Publishers, Amsterdam 1981.
- 21- HAYS R., AQUINO A., LEE BB., LO R., CURRIER Jr CB.: Captopril induced acute renal failure in a kidney transplant recipient. *Clin Nephrol* 19: 320-323, 1983.
- 22- HOROVITZ (Editor): Angiotensin converting enzyme inhibitors. Mechanisms of actions and clinical implications. Urban & Schwarzenberg Publishers, Baltimore-Munich, 1981.
- 23- ITO K., KOIKE H., MIYAMOTO ML., URAKAWA N.: Long-term blockade of angiotensin converting-enzyme alters passive ion transport of vascular smooth muscle. *Life Sci* 26: 1023-1027, 1980.
- 24- KEITH IM., WILL HA., KEIR EK.: Captopril: Association with fetal death and pulmonary vascular changes in the rabbit. *Proc Soc Exp Biol Med* 170: 378-383, 1982.
- 25- KRASNEY JA.: Effects of antiogensin on stroke volume and regional blood flow and resistance. *Am J Physiol* 215: 1454-1458, 1968.

- 26- LIEBAU G., RIEGGER AJG, STEILNER H.: Haemodynamic effects of Captopril in patients with congestive heart failure and hypertension. In: Recent advances in hypertension therapy. Captopril. Brunner HR, Gross F, eds., p 76-86, Excerpta Medica Publishers, Amsterdam 1981.
- 27- LOPEZ-OVEJERO JA., SAAL SD., D'ANGELO WA., CHEIGH JS., STENZEL KH., LARAGH JH.: Reversal of vascular and renal crisis of scleroderma by oral angiotensin-converting enzyme blockade. *New Eng J Med* 300: 1417-1419, 1979.
- 28- MAN int' VELD AJ., SCHICHT IM., DERKX FHM., de BRUYN JHB., SCHALEKAMP MADH.: Effects of angiotensin converting-enzyme inhibitor (Captopril) on blood pressure in anephric subjects. *Br J Med* 1: 288-290, 1980.
- 29- MARKS ES., BING RF., THURSTON H., SWALES JD.: Vasodepressor property of the converting-enzyme inhibitor Captopril (SQ 14 225): the role of factor other than renin-angiotensin blockade in the rat. *Clin Sci* 58: 1-6, 1980.
- 30- MIMRAM A., TARGHETTA R.: Captopril treatment of idiopathic edema. *New Eng J Med* 301: 1289-1290, 1979.
- 31- NASJLETTI A., COLINA-CHOURIO J., McGIFF JC.: Disappearance of bradykinin in the renal circulation of dogs. Effects of kininase inhibition. *Circ Res* 37: 59-65, 1975.
- 32- ONDETTI MA., RUBIN B., CUSHAM DW.: Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of oral antihypertensive agents. *Science* 196: 441-444, 1977.
- 33- PARRA G., COLINA-CHOURIO J., RODRIGUEZ-ITURBE B., RUBIO L., GARCIA R., COOK G., RODRIGUEZ H., CUENCA L., BAGGIO G., BORSATTI A.: Treatment of severe acute nephritic syndrome (ANS) with oral converting enzyme inhibitor (Captopril). *Proc 8th Int Cong Nephrol* p 303, 1981.
- 34- PATCHET AA., HARRIS E., TRISTRAM EW., WYVRATT MJ., WU MT., TAUB D., PETERSON ER., IKELER TJ., ten BROEKE J., PAYNE LG., ONDEYKA DL., THORSETT ED., GREENLEE WJ., LOHR NS., HOFFSOMMER RD., JOSHUA H., RUYLE WV., ROTHROCK JW., ASTER SD., MAYCOCK AL., ROBINSON FM., HUSCHMANN R., SWEET CS., ULM EH., GROSS DM., VASSIL TC., STONE CA.: A new class of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Nature* 288: 280-283, 1980.
- 35- PIPKIN EB., TURNER SR., SYMONDS EM.: Possible risk with Captopril in pregnancy: some animal data. *Lancet* 1: 1256, 1980.

- 36- REGOLI G., PARK WK., RIOUX F.: Pharmacology of angiotensin. *Pharmacol Rev* 26: 69-90, 1974.
- 37- RODRIGUEZ-ITURBE B., BAGGIO B., COLINA-CHOURIO J., FAVARO S., GARCIA R., SUSSANA F., CASTILLO L., BORSATTI A.: Studies on the renin-aldosterone system in acute nephritic syndrome. *Kidney Int* 19: 445-453, 1981.
- 38- STRITAR JA.: Captopril - other indications - In: Angiotensin converting enzyme inhibitors. Mechanisms of action and clinical implications. Horovitz ZP, ed., p 301-313, Urban & Schwarzenberg Publishers, Baltimore-Munich, 1981.
- 39- STUDER A., LUSCHER T., GREMINGER P., SIEGENTHALER W., VETTER W.: Captopril in therapy-resistant essential and renovascular hypertension. In: Recent advances in hypertension therapy: Captopril. Brunner HR, Gross F, eds., p 31-40. Excerpta Medica Publishers, Amsterdam 1981.
- 40- SWARTZ SL., WILLIAMS GH., HOLLENBERG NK., LEVINE L., DLUHY RG., MOORE TJ.: Captopril-induced changes in prostaglandin production. Relationship to vascular responses in normal man. *J Clin Invest* 65: 1257-1264, 1980.
- 41- SWEET CS.: Pharmacological properties of the converting-enzyme inhibitor, enalapril maleate (MK 421). *Fed Proc* 42: 167-170, 1983.
- 42- VAUGHAM ED., CAREY RM., AYERS CR., PEACH JJ.: Haemodialysis resistant hypertension: control with an orally active inhibitor of converting enzyme. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 869-874, 1979.
- 43- VIDT D., BRAVO EL., FOUAD M.: Drug therapy: Captopril. *New Eng J Med* 306: 214-219, 1982.
- 44- VOLLMER RR., BOCCAGNO JA., STEINBACHER TE., HOROWITZ ZP., MURTHY VS.: Antihypertensive activity of Captopril (SQ 14225), an orally active inhibitor of angiotensin converting enzyme in conscious two-kidney perinephritic dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 216: 225-229, 1981.
- 45- WAEBER B., BRUNNER HR., BRUNNER DB., CURTET A., TURINI GA., GAVRAS H.: Discrepancy between antihypertensive effect and angiotensin converting enzyme inhibition by Captopril. *Hypertension* 2: 236-240, 1980.
- 46- WHITE NJ., YAHAJA B., RAJAGOPALAN B., LEDINGHAN JGG.: Captopril and frusemide in severe drug-resistant hypertension. *Lancet* 2: 108-110, 1980.

- 47- WAUTERS J-P., WAEBER B., BRUNNER HR., GUIGNARD J-P.,
TURINI GA., GAVRAS H.: Uncontrollable hypertension in patients
on hemodialysis: long-term treatment with Captopril and salt sub-
traction. Clin Nephrol 16: 86-92, 1981.
- 48- ZANCHETTI A., TARAZI RC (Editors): Symposium on angioten-
sin-converting enzyme inhibition: a developing therapeutic concept.
Am J Cardiol 49: 1381-1581, 1982.
-