

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в терапии и профилактике артериальной гипертонии и метаболического синдрома, место лизиноприла

А.Н. Бритов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Росмедтехнологий, Москва

Можно считать доказанным, что эссенциальная артериальная гипертония (АГ) или гипертоническая болезнь является одним из факторов риска таких тяжёлых органических поражений, как инсульт, коронарная болезнь сердца (КБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь почек. Это столь же очевидно, как и то, что повышение артериального давления (АД) является частью комплекса метаболических и функциональных расстройств, наряду с дислипидемией (ДЛП), инсулинорезистентностью (ИР), избыточной массой тела, гиперурикемией, изменениями в системе фибринолиза, тахикардией, аритмией и пр.

Данный симптомокомплекс в настоящее время объединяется в кластер факторов риска и входит в понятие «метаболический синдром» (МС). В основе МС лежит снижение чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентность с формированием компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия рассматриваются как факторы, способствующие не только АГ, но и атеросклероза. По нашим данным [1], у пациентов с АГ и избыточной массой тела наблюдались ряд тенденций, образующих своего рода замкнутый круг: повышение продукции кортизола и АКТГ происходит параллельно с повышением уровня лептина и зависит от степени ожирения. При этом кортизол, нарушая способность лептина регулировать аппетит, а также вместе с лептином подавляя функцию щитовидной железы, снижает скорость обмена веществ и расщепление жира. Жировая ткань стимулирует выработку кортизола, а тот в свою очередь – секрецию АКТГ. В результате, клетки коры надпочечников, выделяющих кортизол, находятся в состоянии постоянной повышенной активности. В свою очередь, хронически повышенный уровень кортизола и лептина ведёт к инсулиновой резистентности и изменению состава тела в сто-

рону увеличения процента жировой ткани. Замыкающим данный порочный круг звеном является инсулинорезистентность, ведущая к прогрессированию таких клинических проявлений МС, как АГ, ДЛП и сахарный диабет 2 типа (СД 2).

Расстройства регуляторных систем: повышение активности симпатической нервной системы, гуморальных прессорных механизмов, в первую очередь ангиотензина II, снижение активности депрессорных механизмов (оксида азота, брадикинина, простагландина E2 и др.) являются теми связующими звеньями, которые обуславливают названные факторы риска. А лекарственное или иное воздействие на них даёт надежду на прерывание порочного круга патологического континуума наиболее грозных сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодня наибольшую надежду вселяют средства благоприятно влияющие на состояние ренин-ангиотензиновой системы.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) при АГ приводит к нормализации артериального давления, защите органов – мишеней (органопротекторные свойства), снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, улучшению качества жизни больных (уровень убедительности доказательств А, класс I). ИАПФ эффективны при лечении АГ любой степени тяжести у пациентов разного возраста. Они являются препаратами выбора при лечении пациентов с АГ в сочетании с метаболическим синдромом (МС), в том числе при абдоминальном ожирении, с СД 2, КБС, ХСН, ДЛП [2–4].

Антигипертензивная эффективность ИАПФ при ожирении, ХСН, СД 2, как правило, выше, чем других классов лекарственных препаратов, например, диуретиков или бета-блокаторов. На выраженность снижения АД при терапии ИАПФ не влияет курение. Важным обстоятельством является то, что они могут комбинироваться с гипотензивными препаратами разных групп (нежелательна комбинация лишь с калийсберегающими диуретиками из-за возможного повышения уровня калия в крови). Это делает возможным включать ИАПФ в схему лечения даже резистентных к антигипертензивной терапии (АГТ) пациентов. Антигипертензивный эффект ИАПФ в ранние сроки применения обусловлен снижением уровня циркулирующего в крови ангиотензина II, обладающего мощным сосудосуживающим и пролиферативным действием, и увеличением концентрации вазодилатирующего агента брадикинина, распад которого регулируется тем же ангиотензинпревращающим ферментом. При длительном приёме АГТ эффективность обусловлена также улучшением функциональных и структурных изменений в сердечно-сосудистой системе [2, 4]. Показано, что ингибиторы АПФ предотвращают эндотелиальную дисфункцию, связанную с возрастными причинами [5], а также с гипоксией и реперфузией ткани [6]. Главным образом это происходит благодаря улучшению эндотелиальной функции сосудов, увеличению их внутреннего диаметра за счёт более физиологического соотношения вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов, а также за счёт уменьшения толщины внутреннего слоя резистивных артерий, что обеспечивает снижение сосудистого сопротивления [3, 4].

ИАПФ обладают также мощным органопротективным действием, снижая степень гипертрофии миокарда, нефропатии и ретинопатии. В последние годы показана возможность с помощью блокады ренин-ангиотензиновой системы (РАС) эффективно тормозить возникновение и прогрессирование СД 2 и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Данные клинических трайлов

показывают, что блокада РАС не только понижает сердечно-сосудистый риск у больных СД 2, но также может предупредить само начало СД у лиц повышенного риска [7], в котором ИАПФ рамиприл существенно уменьшал гипергликемию, хотя и не снижал вероятность первичных конечных точек (новые случаи СД или смерть). Доказана способность ИАПФ улучшать течение нефропатии, в том числе и диабетической. Показано благоприятное их влияние на мозговое кровообращение.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента большинством пациентов хорошо переносятся. Побочные эффекты (кашель, ортостатическая гипотония (САД < 90 мм рт. ст), увеличение мочевины (> 12 ммоль/л), креатинина (> 200 мкмоль/л), калия (> 5,5 ммоль/л) чаще развиваются в начале терапии. При ухудшении функции почек дозы ИАПФ должны быть существенно снижены при скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин, а при уменьшении фильтрации < 30 мл/мин целесообразно перейти к лечению одним из блокаторов рецепторов к ангиотензину. Целесообразно через 1–2 недели после начала терапии провести контроль уровня калия и креатинина в крови.

Кашель – побочный эффект, характерный для всего класса ИАПФ, хотя далеко не всегда побуждает больных отказаться от данного метода лечения. Например, больные с ХСН, когда благоприятные эффекты от применения ИАПФ явно перевешивают этот побочный эффект, редко отказываются от терапии. При появлении и прогрессировании выраженных побочных явлений препарат отменяют и переходят на альтернативный вариант терапии (антагонисты рецепторов ангиотензина II или прямой ингибитор ренина) [1].

Чрезмерная гипотония первой дозы может чаще развиваться у лиц пожилого возраста или при высоком уровне активного ренина в плазме крови, который можно предполагать у некоторых пациентов с постоянно высокими цифрами артериального давления (3 степень АГ), у лиц с ХСН, а также у пациентов, длительно принимающих диуретические препараты в достаточно высоких дозах. Уменьшить выраженность или избежать развития чрезмерного гипотензивного эффекта при приёме первой дозы можно, начиная терапию с минимальных доз или временно отменяя другие АГТ препараты.

Кратность назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в течение суток зависит от длительности их действия: каптоприл – лекарственное средство короткого действия, назначается 2–3 раза в день, эналаприл, рамиприл – 2 раза, фозиноприл – 1–2 раза, препараты третьего поколения (лизиноприл и некоторые другие) – 1 раз в сутки. Препараты, сохраняющие эффективность при однократном приёме в течение более 24 часов, лучше назначать в утренние часы [8].

Противопоказания: беременность на любом сроке, лактация*, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, ангионевротический отёк в анамнезе, азотемия, гиперкалиемия.

Итак, в солидном арсенале ИАПФ следует выбирать препараты, имеющие те или иные преимущества. Одним из них является лизиноприл. По своей структуре – это лизиновый дериват эналаприла. В отличие от последнего, как и большинства ИАПФ, лизиноприл не подвергается первичной биотрансформации для образования активных метаболитов. Лизиноприл, пролонгированный ингибитор АПФ III поколения, содержит карбоксильную группу. Ли-

зиноприл уменьшает сосудосуживающее действие ангиотензина II, снижает уровень альдостерона в плазме крови, уменьшает общее сопротивление периферических сосудов (ОПСС), приводя к снижению артериального давления в положении лежа и стоя примерно на одинаковую величину, без возникновения рефлекторной тахикардии. Лизиноприл снижает артериальное давление даже при низком содержании ренина в плазме. Доказана гипотензивная эффективность и безопасность применения препарата у пациентов различных клинических групп, в т. ч. с метаболическими факторами риска. Так, в исследовании TROPHY препарат продемонстрировал преимущества в гипотензивной эффективности и безопасности перед гидрохлоротиазидом [9].

В многоцентровых клинико-фармакологических исследованиях ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), APTN (Ambulatory Blood Pressure and Treatment of Hypertension), EUCLID, CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study) выявлена антигипертензивная активность лизиноприла в дозе 10–40 мг и его позитивное влияние на регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка.

Кардио и вазопротективные эффекты лизиноприла были продемонстрированы на экспериментальных моделях и в клинических группах: регресс ремоделирования левого желудочка (снижение массы миокарда, уменьшение периваскулярного фиброза) [10, 11]. Были показаны и его антиоксидантные свойства [12, 13], антитромботическая активность [14].

Снижение АД отмечается примерно через один час после перорального приёма индивидуально подобранной дозы лизиноприла. Максимальное антигипертензивное действие лизиноприла отмечается через 6 ч и продолжается в течение более 24 ч после приёма. Антигипертензивная эффективность действия лизиноприла зависит от величины дозы. Эффект препарата хорошо сохраняется при курсовом лечении. При внезапном прекращении приёма лизиноприла не происходит быстрого увеличения АД, в том числе по сравнению с его уровнем до начала приёма препарата.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью лизиноприл, снижая ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце, способствует повышению ударного и минутного объёма крови без увеличения частоты сердечных сокращений, повышает толерантность к физической нагрузке. Данная особенность препарата ценна у больных, получающих дигиталисную и диуретическую терапию. Лизиноприл уменьшает преднагрузку, способствует снижению давления в малом круге кровообращения и в правом предсердии, способствуя регрессии гипертрофии миокарда. Лизиноприл улучшает внутрисердечную гемодинамику, уровень клубочковой фильтрации, в первую очередь у пациентов с АГ и снижением клиренса креатинина (< 60 мл/мин) или скорости клубочковой фильтрации (< 60 мл/мин/1,73 м²) [15].

Лизиноприл способствует и снижению микроальбуминурии (МАУ), что делает его привлекательным при лечении больных с АГ на фоне СД 2.

Фармакокинетика: После приёма внутрь лизиноприл абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация (C_{max}) лизиноприла в плазме достигается в течение 6–8 ч. Приём пищи не влияет на абсорбцию и биодоступность лизиноприла. Не связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение. Лизиноприл не биотрансформируется в организме, выводится почками путём клубочковой фильтрации в неизменённом ви-

*Все препараты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему категорически противопоказаны беременным и кормящим женщинам, т. к. могут пагубно отразиться на развитие плода и ребёнка.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор АПФ, уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. У больных с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия. Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у больных сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами), хроническая сердечная недостаточность, раннее лечение острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой (в составе комбинированной терапии), диабетическая нефропатия.

Разделы: Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

де. Период полувыведения – 12 ч. Лизиноприл не кумулирует в организме. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек отмечено увеличение времени достижения C_{max} и C_{ss} (равновесной концентрации) лизиноприла; режим дозирования для данной категории пациентов необходимо корректировать с учётом показателей клиренса креатинина.

Показания:

- АГ, в т. ч. реноваскулярная, эссенциальная (в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами);
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии с препаратами дигиталиса и/или диуретиками) [15];
- острый инфаркт миокарда при клинически стабильном состоянии больного, постинфарктный период [16].

Лизиноприл следует принимать внутрь 1 раз в сутки утром, независимо от приёма пищи, предпо-

читительно в одно и то же время. Режим дозирования корректируют в процессе лечения в зависимости от состояния функции почек, сопутствующей терапии, начальной клинической эффективности препарата. При АГ лизиноприл назначают в начальной дозе 5–10 мг в сутки. Поддерживающая доза составляет 10–20 мг один раз в день. Максимально допустимая доза препарата составляет 40 мг, принимаемая один раз в день. Для полного развития эффекта может потребоваться 2–4-недельный курс лечения (это следует учитывать при увеличении дозы). Если применение лизиноприла в максимальной дозе не вызывает достаточного терапевтического эффекта, то, как правило, рекомендуется дополнительное назначение другого антигипертензивного препарата. У пациентов, получавших предварительно диуретики, необходимо их отменить за 2–3 дня до начала применения лизиноприла. При невозможности отмены диуретиков начальная доза лизиноприла должна составлять не

Лизигамма®

Отличная работа!

- ♥ Артериальная гипертензия
- ♥ Хроническая сердечная недостаточность
- ♥ Раннее лечение острого инфаркта миокарда
- ♥ Диабетическая нефропатия



более 5 мг в сутки. В этом случае после приёма первой дозы рекомендуется врачебный контроль в течение нескольких часов (максимальное действие достигается примерно через 6 ч), т. к. возможно развитие симптоматической гипотензии. В дальнейшем дозу корректируют в соответствии с динамикой изменения АД.

При реноваскулярной гипертензии или других состояниях с повышенной функцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также у пациентов, которым нельзя прерывать лечение мочегонными препаратами, с пониженной массой тела, с пониженным содержанием натрия в сыворотке крови, лизиноприл назначают в начальной дозе 2,5–5 мг один раз в день (под контролем АД, функции почек, уровня калия в сыворотке крови**). При сердечной недостаточности возможно применение лизиноприла одновременно с диуретиками и/или сердечными гликозидами. По возможности дозу диуретика следует уменьшить до начала приёма лизиноприла. Начальная доза составляет 2,5 мг в сутки, в дальнейшем её постепенно увеличивают до 5–10 мг в сутки. Максимальная суточная доза 20 мг.

У пациентов с почечной недостаточностью, в том числе, находящихся на гемодиализе, начальную дозу устанавливают в зависимости от уровня клиренса креатинина. Поддерживающая доза определяется в зависимости от АД (под контролем функции почек, уровня калия и натрия в плазме крови).

В исследовании [17] контроль за эффективностью и переносимостью терапии лизиноприлом осуществлялся с учётом клинических данных и лабораторно-инструментальных методов обследования. Оценивались офисное АД и ЧСС, параметры суточного мониторирования артериального давления (СМАД), результаты биохимического анализа крови и показатели качества жизни. Лизиноприл способствовал нормализации суточного профиля АД. Препарат не оказывал отрицательного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен, повышал качество жизни, улучшал самочувствие больных.

Хорошо известно, что для пожилых и старых людей характерна изолированная АГ с высоким пульсовым АД. Повышенное пульсовое давление, особенно в центральных артериях, является независимым предиктором нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных с увеличенной плотностью эластических артерий (потеря эластичности). Увеличение жёсткости эластических артерий – первая причина увеличения пульсового давления у лиц с дегенерацией и гиперплазией артериальной стенки. Изменения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и возрастом, являются причиной увеличения полости левого желудочка, массы миокарда и потребности в кислороде. Вазоактивные лекарства, в том числе ИАПФ, незначительно воздействуют на большие эластические сосуды, но они влияют на амплитуду волны отражения и снижают augmentation index путём воздействия на мышечный слой артерий, модифицируя сердечно-сосудистую систему от периферии к сердцу. К сожалению, эти изменения не регистрируются манжеточным методом измерения АД, кроме самого пульсового давления.

Роль лизиноприла при лечении АГ у лиц преклонного возраста была показана в многоцентровом европейском исследовании HYPVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [18]. В 10 европейских странах в исследование были включены 1 283 пациента старше 80 лет со стабильной АГ (АД колебалось в пределах 160–219/90–109 мм рт. ст.). Пациенты были рандомизированы в три группы в зависимости от метода терапии: диуретик (обычно,

bendroflumethiazide; n = 426), ИАПФ (обычно, лизиноприл; n = 431) или лечение АГ не проводилось (n = 426). При необходимости в процессе подбора дозы добавлялся дилтиазем. Целевое АД было < 150/80 мм рт. ст., продолжительность терапии – 13 месяцев. В группе активного лечения было отмечено заметное снижение заболеваемости инсультом (относительный риск ОР = 0,47, ДИ – 0,24–0,93) и смертности от инсульта (ОР = 0,57, ДИ – 0,25–1,32). Тем не менее, в этой возрастной группе не удалось снизить общую смертность (ОР = 1,23, ДИ – 0,75–2,01), что с учётом возраста пациентов не должно вызывать удивления.

Таким образом, лизиноприл – ИАПФ III поколения является хорошим антигипертензивным препаратом, находящим применение у самых разных категорий больных с АГ и сопутствующими сосудистыми, органными поражениями, а также ассоциированными клиническими состояниями, включая сахарный диабет 2 типа, хроническую почечную и сердечную недостаточность.

Наши данные [8] также продемонстрировали высокую антигипертензивную активность лизиноприла у 87,5 % больных. Через 4 недели лечения в дозе 10 мг эти показатели АД снизились: САД со 166,63 ± 2,88 до 147,54 ± 3,27 мм рт. ст.; ДАД – со 101,00 ± 1,40 до 94,04 ± 2,08 мм рт. ст. Через 12 недель терапии САД снизилось до 137,13 ± 2,13 мм рт. ст., а ДАД – до 89,25 ± 1,75 мм рт. ст. (p < 0,001). Ещё более чёткое антигипертензивное действие лизиноприла отмечено при оценке суточного амбулаторного мониторирования АД. Часть больных удалось перевести из так называемых non-dipper в dipper, т. е. у них стало снижаться АД во время сна, исчезли утренние подскоки АД. Нами также показано, что утренний приём лизиноприла даёт лучший эффект, как в отношении благоприятной динамики показателей СМАД, так и некоторых биохимических показателей.

Другим исследованием, в котором применялся один из генерических препаратов лизиноприла – Лизигамма® фирмы Вёрваг Фарма (Германия), было показано, что у 40 молодых людей (средний возраст 26,8 года) с избыточной массой тела или алиментарным ожирением 12-недельная терапия препаратом в суточной дозе 5 мг оказывала весьма благоприятное влияние на антропометрические показатели, суточный профиль АД и ряд биохимических показателей. Достоверно снизились уровни среднесуточного систолического (-5,33 мм рт. ст.) и в ещё большей мере диастолического (-11,18 мм рт. ст.) АД. Снижение АД наблюдалось как в дневное, так и в ночное время. В результате лечения отмечена благоприятная динамика снижения таких важных показателей липидного обмена как уровни сывороточного общего триглицеридов, холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, высокой плотности (-33,8; -11,4; -27,03, +13,9 соответственно). Показательна также благоприятная динамика показателей, считающихся патогенетическими маркерами метаболического синдрома: инсулинорезистентности (индекса НОМО-IR) и лептина (-27,3 ед., -35,7 нг/мл соответственно) [19].

Ещё раз следует подчеркнуть то обстоятельство, что лизиноприл можно безбоязненно давать больным с сопутствующими заболеваниями печени вирусной или алкогольной природы.

В заключение нашего обзора, следует остановиться на известном американском исследовании ALLHAT [20, 21], т. к. в своем 7-м отчёте (JNC-7) Объединенный Национальный Комитет по Предотвращению, Обнаружению, Оценке и Лечение Высокого Кровяного давления заявляет, что «тия-

**Как и другие ИАПФ, лизиноприл может способствовать задержке экскреции ионов калия и гиперкалиемии.

зидовые диуретики должны использоваться как начальная терапия для большинства пациентов с артериальной гипертонией». Это заявление вытекает из более выраженного антигипертензивного действия диуретика хлорталидона по сравнению с амлодипином и лизиноприлом. Но оказалось, что по одному из показателей, новым случаям сахарного диабета, хлорталидон приводит к существенно более высокому риску по сравнению и с амлодипином, и с лизиноприлом (на 43 и 65 % соответственно). По мнению некоторых американских экспертов [22], названные рекомендации JNC-7 не учитывают того, что сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета случаются, как правило, через десятилетия, но не в 2–6-летний период наблюдения, который имел место в ALLHAT.

Таким образом, в арсенале антигипертензивных лекарственных средств имеется безусловно эффективный, достаточно безопасный, с хорошим органопротективным эффектом ИАПФ – лизиноприл.

Литература

1. Бритов А.Н., Инарокова А.М., Уметов М.А. Состояние некоторых гормональных систем у мужчин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 3.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Сборник «Национальные клинические рекомендации». М.: 2009; 292–331.
3. Dzau M.J., Bernstein K., Celermajer D. et al. Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report // *Drugs Ther.* 2002; 16: 2: 270–4.
4. Ольбинская Л.И. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертензии. В «Руководстве по артериальной гипертензии» / Под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой, ИД «Медиа Медика», 2005; 596–615.
5. Goto K., Fujishima M., Onaka U., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor prevents age-related endothelial dysfunction // *Hypertension.* 2000 Oct; 36: 4: 581–587.
6. Fujita N., Manabe H., Yoshida N. et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme protects endothelial cell against hypoxia/reoxygenation injury // *Biofactors.* 2000; 11: 4: 257–266.
7. Diabetes Reduction Approaches With Ramipril And Rosiglitazone Medications (DREAM).
8. Бритов А.Н., Аламдарова И.И., Деев А.Д., Орлов А.А. Особенности клинических эффектов ингибитора ангиотензин превращающего фермента – лизиноприла // *Кардиология.* 2003; 43: 10: 66–71.
9. TROPHY Study Group (Reisin E. et al.). Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo controlled trial. Treatment in obese patients with hypertension (TROPHY) // *Hypertension.* 1997; 30: 140–145.
10. Sun Y., Ratajska A., Weber K.T. Inhibition of angiotensin-converting enzyme and attenuation of myocardial fibrosis by lisinopril in rats receiving angiotensin II // *J Lab Clin Med.* 1995; 126: 95–101.
11. Handa S., Hamada M., Ura M. et al. Regression of increased left ventricular masses in elderly hypertensive patients on lisinopril as assessed by magnetic resonance imaging // *Acad Radiol.* 1996; 3: 29–49.
12. Gillis C.N., Chen X., Merker M.M. Lisinopril and ramiprilat protection of the vascular endothelium against free radical-induced functional injury // *J Pharmacol Exp Ther.* 1992; 262: 21–26.
13. Kawahara J., Hsieh S.T., Tanaka S. et al. Effects of lisinopril on lipid peroxidation, cell membrane fatty acids, and insulin sensitivity in essential hypertension with impaired glucose tolerance (abstract) // *Am J Hypertens.* 1994; 7: 23A.
14. Slishko E. Influence of lisinopril on blood coagulation and fibrinolysis in hypertensive patients of different age (abstract) // *Eur Heart J.* 1994 Aug; 15: Suppl.: 195.
15. Simpson K., Jarvis B. Lisinopril. A review of its use in congestive heart failure // *Drugs.* 2000; 59: 1149–1167.
16. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // *Lancet.* 1994; 343: 1115–1122.
17. Адашева Т.В., Хруленко С.Б., Задионченко В.С. и др. Клиническая эффективность ингибитора АПФ лизиноприла у больных с метаболическими факторами риска // *PMЖ* 2003; 11: 2: 5–16.
18. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Cooke J. et al. On behalf of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) Working Group. // *J Hypertens.* 2003 Dec; 21: 12: 2409–2417.
19. Есенова И.И., Автандилов А.Г., Петросов С.Л. Оценка эффективности применения лизиноприла у молодых мужчин с артериальной гипертензией и алиментарным ожирением // *Фарматека.* 2009; 4: 69–72.
20. Whelton P.K., Barzilay J., Cushman W.C. et al. Clinical outcomes in anti-hypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1401–9.
21. Houston M., Asher J.R., Naftilan A.J., Hawkins R.G. Hypertension Institute ALLHAT clinical review: ALLHAT not all that it's cracked up to be: review of the facts and the science // *The J Amer Nutraceutical Ass.* 2003; 6: 1–4.
22. Punzi H.A., Punzi C.F. Metabolic issues in the antihypertensive and lipid-lowering heart attack trial study // *Curr Hypertens Rep.* 2004 Apr; 6: 2: 106–10.