

Возможности применения лизиноприла при заболеваниях печени

К.Г. Гуревич¹, Ю.Б. Белоусов²

¹ — Кафедра ЮНЕСКО, Московский государственный медико-стоматологический университет

² — Кафедра клинической фармакологии РГМУ, г. Москва

Введение

На мировом фармацевтическом рынке лизиноприл занимает второе место по популярности после эналаприла, однако в РФ он используется недостаточно широко. Клинические исследования показали высокую эффективность применения препарата при гипертонии, застойной сердечной недостаточности, диабетической ретино- и нефропатии [1]. Он снижает вероятность смерти от сердечно-сосудистых причин у больных, перенесших инфаркт миокарда, и замедляет процессы ремоделирования левого желудочка. Также препарат обладает кардиопротективным действием [2].

По своей химической природе лизиноприл относится к активным лекарствам, а не “продрагам”. Тем самым, имея тот же профиль терапевтической переносимости, что и другие ингибиторы АПФ, препарат существенно отличается по своим фармакологическим свойствам от других препаратов этой группы (табл. 1), которые, в отличие от лизиноприла, поступают в организм человека в неактивном виде. Поэтому всем ингибиторам АПФ, кроме лизиноприла и каптоприла требуется предварительная активация ферментами печени. Однако лизиноприл обладает более длительным действием, чем каптоприл, что обуславливает большую комплаентность терапии первым

по сравнению со вторым. Биодоступность лизиноприла при пероральном приеме составляет 25-50%; прием пищи не влияет на скорость его всасывания. После однократного приема препарата концентрация в крови достигает максимума через 6-8 ч и совпадает с максимальным гипотензивным эффектом [4].

Лизиноприл не связывается с белками плазмы. Средний объем распределения составляет 124 л. У пожилых больных концентрация препарата в крови в 1,5-2 раза выше, чем у молодых. У пожилых больных с тяжелой сердечной недостаточностью меняется площадь под фармакокинетической кривой: у молодых и пожилых здоровых людей она равна 526 и 870 нг·ч/мл соответственно, а у пожилых больных с сердечной недостаточностью — 1200 нг·ч/мл. Более 97% лизиноприла выделяется в неизменном виде с мочой и калом. Помимо гломерулярной фильтрации, по-видимому, лизиноприл выделяется путем тубулярной секреции и реабсорбции. Период полувыведения составляет 12,6 ч у здоровых добровольцев, у больных с хронической почечной недостаточностью период полуэлиминации удлиняется до 50 ч. Стабильная равновесная концентрация препарата в крови достигается при его приеме в течение 2-3

Таблица 1

Сравнительная фармакокинетика ингибиторов АПФ [3]

Препарат	Наличие активного метаболита	Путь элиминации из организма	Продолжительность терапевтического действия, ч
Беназеприл	Да	Почечный	24
Каптоприл	Нет	Почечный	6-12
Цилазаприл	Да	Почечный	Более 24
Эналаприл	Да	Почечный	18-24
Фозиноприл	Да	Почечный, печеночный	24
Лизиноприл	Нет	Почечный	24
Моэксиприл	Да	Почечный	12-18
Периндоприл	Да	Почечный	24
Квинаприл	Да	Почечный	24
Рамиприл	Да	Почечный	24
Спираприл	Да	Печеночный	24
Трандолаприл	Да	Почечный, печеночный	Более 24

дней [5]. Почечный клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому при заболеваниях почек требуется снижение дозы препарата [6].

Начало терапевтического действия лизиноприла сравнимо с таковым для эналаприла. Максимум снижения АД наблюдается в период от 4 до 6 ч после приема препарата. Фактически продолжительность терапевтического действия лизиноприла составляет 24 ч и более, что обуславливает возможность его назначения 1 раз в сутки. Он на длительное время блокирует активность АПФ, способствует подавлению активности ангиотензина II и уменьшает освобождение альдостерона. Кроме того, лизиноприл вызывает накопление в крови вазодилаторов — брадикинина и простагландин [7].

Так как лизиноприл не метаболизируется печенью, то заболевания печени не сказываются на фармакокинетике препарата [8]. Ранее мы показали [9], что изменение содержания белков крови, например, связанные с заболеваниями печени, могут сказываться на режимах дозирования лекарственных средств, которые связываются с белками крови. Так как лизиноприл не связывается с белками плазмы, то при заболеваниях печени не надо изменять режимы дозирования этого препарата. Таким образом, лизиноприл обладает целым рядом уникальных свойств:

- сохраняет активность при заболеваниях печени;
- применяется без возрастных ограничений;
- нет необходимости менять дозировку в зависимости от генетических особенностей;
- применяется при изменении плазменного состава крови;
- нет лекарственных взаимодействий с препаратами, метаболизирующимися в печени или же имеющими высокую степень связывания с белками крови.

Анализ этих и других особенностей применения лизиноприла, так или иначе связанных с функционированием печени, посвящен настоящий обзор.

Применение лизиноприла при заболеваниях печени.

При хронических заболеваниях печени, например при циррозе, применение лекарственных средств, метаболизирующихся в печени, может привести к прогрессированию основного заболевания. Лекарственные средства, взаимодействующие с цитохромом P450, могут индуцировать гибель клеток в условиях гипоксии. Именно поэтому при хронических заболеваниях печени предпочтение отдается препаратам, которые не метаболизируются печеночными ферментами. Так, доказано, что при циррозе печени наиболее безопасно применение гидрофильных ингибиторов АПФ типа лизиноприла [10].

Показано, что при циррозе несколько изменяется фармакокинетика лизиноприла. В частности, увеличивается пиковая концентрация препарата в крови, что может быть связано с увеличением его абсорбции. Площадь под фармакокинетической кривой и время полувыведения препарата у пациентов с циррозом

печени практически не меняется по сравнению со здоровыми добровольцами. В целом, степень изменения фармакокинетического профиля лизиноприла при циррозе меньше, чем для эналаприла. Поэтому при циррозе не требуется изменять режимы дозирования лизиноприла, тогда как в случае с эналаприлом надо несколько уменьшать дозировку [11].

При развитии ожирения обычно наблюдается жировой гепатоз. Однако, так как лизиноприл не метаболизируется печенью, то нет необходимости менять его дозировку при ожирении. Так, многоцентровое исследование TROPHY показало, что у больных с ожирением и артериальной гипертензией применение лизиноприла в дозе 10-40 мг эффективно снижает артериальное давление. Не было выявлено разницы в терапевтических эффектах препарата у лиц с ожирением по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела [12].

Известно, что с уменьшением активности ферментов печени связана неэффективность применения большинства ингибиторов АПФ у лиц с хроническим алкоголизмом [13]. У лиц с алкогольным поражением печени описано нарушение активации ингибиторов АПФ [14], причем механизм данного явления до конца не изучен. Так как обычно у этих пациентов имеется вторичная артериальная гипертензия, то для их лечения препаратами первого выбора являются ингибиторы АПФ, т.к. использование других гипотензивных препаратов у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, либо малоэффективно, либо неэффективно.

При назначении врачом ингибиторов АПФ больным с артериальной гипертензией, страдающим алкоголизмом, в первую очередь приходится делать выбор между лизиноприлом и каптоприлом. При этом лизиноприл обладает более продолжительным действием, чем каптоприл, что делает его наиболее приемлемым для применения у лиц, страдающих алкоголизмом [15].

В последние годы стали появляться публикации, что лизиноприл не только не метаболизируется печенью, но и может способствовать ее регенерации. Так, пожилым крысам проводили операцию гепатэктомии. Восстановление печени наблюдали через 12, 24, 36, 48, 72 и 120 ч после операции. Регенерацию оценивали по накоплению ДНК и по массе органа. Показано, что лизиноприл более активно, чем каптоприл и эналаприл влияет на процессы регенерации [16]. В другом эксперименте путем введения тетраоксида углерода крысам добивались развития фиброза печени. Назначение этим животным лизиноприла приводило к накоплению РНК в клетках печени, что свидетельствовало о процессе регенерации. В контрольной группе, которая не получала лизиноприл, подобных эффектов не наблюдалось [17].

В культуре гепатоцитов выявлено цитотоксическое действие эналаприла, квинаприла, фозиноприла и каптоприла. Вероятно, в основе этого феномена лежит взаимодействие препаратов с цитохромом P450. Данное предположение основывается на том, что

ни лизиноприл, ни эналаприлат подобным действием не обладают. Более того, лизиноприл способен стимулировать процессы деления клеток [18].

Выявлено, что лизиноприл не влияет на функцию нормальной печени. Так, пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией получали лечение лизиноприлом в дозе 20–40 мг в течение 12 недель. За это время не было отмечено изменения липидного спектра, а также толерантности к глюкозе и уровня инсулина крови [19].

В другом исследовании 118 молодых людей с артериальной гипертензией получали лечение лизиноприлом в дозе 20 мг или рядом других гипотензивных препаратов. В течение 8 недель помимо артериального давления в плазме крови контролировались: холестерин, фибриноген, триглицериды, мочевая кислота, глюкоза, креатинин, калий. Из всех изучаемых показателей лизиноприл приводил лишь к некоторому снижению уровня холестерина, тогда как остальные величины оказывались неизменными. Таким образом, лизиноприл не оказывает влияния на процессы метаболизма и синтеза, протекающие в печени [20].

Мета-анализ побочных эффектов ингибиторов АПФ показал, что некоторые препараты, например, каптоприл и эналаприл обладают гепатотоксическим действием. Обычно оно проявляется в виде холестаза, однако в тяжелых случаях наблюдается развитие печеночной недостаточности. Для лизиноприла этот эффект не свойственен [21].

Возможности применения лизиноприла при возрастных изменениях печени. С возрастом наблюдается уменьшение активности печеночных ферментов. Однако, так как лизиноприл не метаболизируется печенью, то его метаболизм не меняется. Доказано, что у больных пожилого возраста абсорбция препарата не меняется. Клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому с возрастными изменениями клиренса креатинина уменьшается и клиренс лизиноприла. Целый ряд исследований позволил выявить, что у пожилых больных требуется изменение дозировки препарата только по клиренсу креатинина, а не по функционированию печени [22]. Однако, при развитии хронической застойной сердечной недостаточности у ряда пожилых больных наблюдается замедление выведения лизиноприла, что может потребовать соответствующей корректировки в режимах назначения препарата [23].

Приведенным выше исследованиям несколько противоречат данные *T. D. Giles* (1990). Им было показано, что пожилым больным с застойной сердечной недостаточностью не требуется корректировки назначения лизиноприла. Также нет необходимости менять режимы дозирования препарата, когда клиренс креатинина составляет 71,6 мг/дл и выше. Автором отмечено, что в дозе 5–20 мг/сут препарат хорошо переносится пожилыми больными. Его прогностичес-

кий эффект применения у пожилых больных хронической сердечной недостаточностью такой же или лучший, чем у молодых [24].

S. G. Chrysant и соавт. применяли лизиноприл в дозе 10 мг/сут или гидрохлортиазид в дозе 12,5 или 25 мг/сут или их комбинацию у пожилых больных с артериальной гипертензией. Исследование выполнено на 505 пациентах двойным слепым методом. Исходное диастолическое давление было от 100 до 114 мм рт.ст. Через 12 недель диастолическое давление снизилось во всех группах. При этом лизиноприл хорошо переносился и не вызывал побочных эффектов [25].

В многоцентровом исследовании AMAZE 1096 пациентов с артериальной гипертензией получали лизиноприл в дозе 20 или 40 мг в течение 8 недель или комплексную терапию с кандесартаном в дозе 16 мг в течение 2 недель. Гипотензивные эффекты лизиноприла оказались сравнимы с таковыми для комплексной терапии, при этом возраст больных не оказывал влияния на эффективность лечения [26].

Данные многоцентрового исследования GISSI-3, проведенного у больных после инфаркта миокарда, показывают, что возраст практически не влияет на эффективность терапии лизиноприлом. У 68–89% пожилых пациентов он оказался эффективным для снижения артериального давления. Конечные точки, достигаемые на фоне терапии лизиноприлом, превосходили таковые для эналаприла, каптоприла и дигоксина. Лечение лизиноприлом в дозе 2,5–20 мг/сут было наиболее экономически и терапевтически оправданным [27].

В многоцентровое исследование ATLAS было включено 3164 больных с хронической сердечной недостаточностью (функциональный класс II–IV). Пациенты получали лизиноприл в дозе 2,5–35 мг/сут в среднем 46 мес. Применение лизиноприла в равной степени снижало смертность у молодых и пожилых пациентов [28].

В другом многоцентровом исследовании пожилые больные с артериальной гипертензией рандомизированно получали дилтиазем или лизиноприл или же их комбинацию. Лизиноприл в дозе 10 мг/сут обладал той же терапевтической эффективностью, что и у молодых людей. Наиболее эффективной оказалась схема лизиноприл 10 мг + дилтиазем 240 мг [29].

Еще в одном исследовании изучалась переносимость лизиноприла в дозе 5–40 мг/сут у 60 пожилых больных в возрасте 65–85 лет с артериальной гипертензией. У всех больных препарат хорошо переносился и оказывал положительное влияние на артериальное давление. Через 12 недель терапии было отмечено увеличение гломерулярной фильтрации [30].

В открытом двойном слепом исследовании HUVET изучалась возможность предотвращения инсультов у 2100 лиц с артериальной гипертензией старше 80 лет. Они получали либо плацебо, либо лизиноприл в дозе от 2,5 мг, либо диуретик (бендрофлуазид) в дозе от 2,5 мг. По показаниям всем пациентам мог назначаться дилтиазем в дозе 120–240 мг/сут. Активное лечение привело к снижению

числа инсультов и числа смертей. Эффекты всех схем активной терапии оказались сравнимы. Отмечена хорошая переносимость лизиноприла [31].

Постмаркетинговое исследование, проведенное в Канаде, включало анализ применения лизиноприла 10289 пациентами с артериальной гипертензией, которые применяли препарат не менее 2 недель. Переносимость препарата и его терапевтический эффект не зависели от возраста респондентов [32].

Другой возрастной группой, имеющей особенности функционирования печени, являются дети. У них наблюдается недоразвитие печеночных ферментов, что обуславливает сложности применения ингибиторов АПФ, метаболизирующихся печенью. 115 детям с гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет назначали лизиноприл. Препарат применяли рандомизировано в следующих дозах: детям весом до 50 кг — низкой (0,625 мг/сут), средней (2,5 мг/сут), высокой (20 мг) и весом от 50 кг — низкой (1,25 мг/сут), средней (5 мг), высокой (40 мг). Были показаны дозозависимые эффекты лизиноприла на артериальное давление, проявившиеся через 2 недели. Во всех случаях эффекты лизиноприла превосходили таковые у плацебо. Терапевтический эффект не зависел от возраста пациентов. У всех детей препарат переносился хорошо [33].

Применение лизиноприла в зависимости от генетических особенностей. В открытом исследовании ZESTRIL лизиноприл назначался в дозе 10–40 мг/сут нигерийским пациентам с артериальной гипертензией. Препарат хорошо переносился, и в течение 16 недель наблюдения удавалось достигнуть стойкого снижения артериального давления. В целом терапевтические эффекты лизиноприла, полученные в данном исследовании, не отличались от таковых для лиц белой расы [34]. В другом исследовании также доказано, что переносимость и терапевтическая эффективность лизиноприла при артериальной гипертензии для лиц европеоидной и негроидной рас сходны [35].

Лица европеоидной и негроидной рас получали лизиноприл в дозе 10–40 мг/сут по поводу артериальной гипертензии. Вне зависимости от расовой принадлежности препарат переносился хорошо и позволял добиться сходных терапевтических результатов. Также в исследовании было отмечено, что возраст пациентов не влиял на эффективность терапии [36].

Анализ по подгруппам многоцентрового исследования ALLHAT показал, что эффективность лечения артериальной гипертензии лизиноприлом не зависела от расовой принадлежности. Также не было выявлено связи между дозой препарата и его переносимостью

с расовыми особенностями пациентов с артериальной гипертензией [37].

Применение лизиноприла при изменении плазменного состава крови. При прогрессировании сахарного диабета может наблюдаться развитие микроальбуминемии, приводящей к снижению содержания белков плазмы крови. Мета-анализ показал, что, если не происходит изменения клиренса креатинина, то не требуется изменения дозировки препарата. В целом применение лизиноприла у больных с сахарным диабетом с микроальбуминемией столь же эффективно, как и без микроальбуминемии [38].

Пациентам с микроальбуминемией и артериальной гипертензией рандомизировано назначали разные дозы лизиноприла или кандесартана. Показано, что оба препарата хорошо переносятся. Эффективность терапии препаратами разных классов зависела от индивидуальной чувствительности к ним, а не от степени микроальбуминемии и нарушения белкового состава плазмы крови. Важно отметить, что лизиноприл не влиял на выраженность микроальбуминемии [39].

Отсутствие взаимодействия лизиноприла с препаратами, имеющими печеночный метаболизм или связывающихся с белками крови. Лизиноприл не только не имеет печеночного метаболизма, но и не связывается с белками крови. Все это обуславливает отсутствие его взаимодействия с лекарственными веществами, метаболизирующимися в печени или же имеющими высокую степень связывания с белками крови [40]. Из всех ингибиторов АПФ лизиноприл имеет наибольший профиль терапевтической безопасности и наименьшее число лекарственных взаимодействий [41]. Доказано, что лизиноприл не имеет лекарственных взаимодействий с индометацином [42], фуросемидом [43], нифедипином [44], пропранололом, дигоксином, глибенкламидом [45].

Заключение. Таким образом, было показано, что лизиноприл обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками, которые обуславливают неограниченные возможности его применения при заболеваниях печени, нарушениях белкового обмена. Также нет необходимости менять дозировку препарата в зависимости от расовой принадлежности или же возраста пациента. Хорошая переносимость и низкая стоимость терапии позволяют считать лизиноприл препаратом первого выбора в ряду ингибиторов АПФ.

Литература

1. Тхостова Э.Б. Лизиноприл: обзор клинических исследований. Качественная клиническая практика 2001; 2: 35-47.
2. Dickstein K. Hemodynamic, hormonal, and pharmacokinetic aspects of treatment with lisinopril in congestive heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9: Suppl.3: 73-81.
3. Bicket D.P. Using ACE Inhibitors Appropriately. Am Fam Physician 2002; 66: 461-468, 473.
4. Beermann B. Pharmacokinetics of lisinopril. Am J. Med. 1988; 85: 25-30.
5. Lancaster S.G., Todd P.A. Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. Drugs 1988; 35: 646-669.
6. Neubeck M., Fliser D., Pritsch M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lisinopril in advanced renal failure: consequence of dose adjustment. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1994; 46: 537-543.
7. 6th Report on the JNC on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment with BP. Arch Int Med 1997; 157: 2113-2446.
8. Flamenbaum W., Chadwick B., Degaetano C. Bioability of enalapril and lisinopril in subjects with hepatic impairment. Am J Hypert 1991; 4: 33A.
9. Туревич К.Г., Белоусов Ю.Б. Роль транспортных белков в режимах рационального дозирования лекарственных средств. Фарматека 2003; 9: 76 - 79.
10. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни. РМЖ 1998; 6: 23: 1-5.
11. Hayes P.C., Plevris J.N., Bouchier I.A. Pharmacokinetics of enalapril and lisinopril in subjects with normal and impaired hepatic function. J Hum Hypertens 1989; 3: Suppl 1: 153-158.
12. Reisin E., Weir M.R., Falkner B., Hutchinson H.G., Anzalone D.A., Tuck M.L. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension 1997; 30: 1. Pt. 1: 140-145.
13. Opie L. ACE-inhibitors. N.Y., 1999.
14. Gill M.A., Kirchain W.R. Alcoholic liver disease. Stamford, 1997.
15. Song J.C., White C.M. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 3: 207-224.
16. Ramalho F.S., Ramalho L.N., Castro-e-Silva Junior O., Zucoloto S., Correa F. M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on liver regeneration in rats. Hepatogastroenterology 2002; 49: 47: 1347-1351.
17. Ohishi T., Saito H., Tsusaka K., Toda K., Inagaki H., Hamada Y., Kumagai N., Atsukawa K., Ishii H. Anti-fibrogenic effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor on chronic carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats. Hepatol Res 2001; 21: 2: 147-158.
18. Jurima-Romet M., Huang H.S. Comparative cytotoxicity of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cultured rat hepatocytes. Biochem Pharmacol 1993; 46: 12: 2163-2170.
19. Gajdos M., Spustova V., Dzurik R. Lisinopril in the monotherapy of patients with essential hypertension: the effect of therapy on glucose and lipid metabolism. Cas Lek Cesk 1993; 132: 23: 709-714.
20. Fogari R., Zoppi A., Malamani G.D., Marasi G., Vanasia A., Villa G. Effects of different antihypertensive drugs on plasma fibrinogen in hypertensive patients. Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 5: 471-476.
21. Hagley M.T., Hulisz D.T., Burns C.M. Hepatotoxicity associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Ann Pharmacother 1993; 27: 2: 228-231.
22. Тхостова Э.Б. Клиническая эффективность лизиноприла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Гедон Рихтер в СНГ 2001; 4: 20-24.
23. Johnston D., Duffin D. Drug-patient interactions and their relevance in the treatment of heart failure. Am J Cardiol 1992; 70: 10: 109-112.
24. Giles T.D. Clinical experience with lisinopril in congestive heart failure. Focus on the older patient. Drugs 1990; 39: Suppl 2: 17-22.
25. Chrysant S.G. et al. Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril- hydrochlorothiazide combination. Arch Intern Med 1994; 154: 737-743.
26. Izzo J.L. Jr, Weinberg M.S., Hainer J.W., Kerker J., Tou C.K.; AMAZE. Antihypertensive efficacy of candesartan-lisinopril in combination vs. up-titration of lisinopril: the AMAZE trials. J Clin Hypertens (Greenwich), 2004; 6: 9: 485-493.
27. Langtry H.D., Markham A. Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in elderly patients. Drugs Aging 1997; 10: 2: 131-166.
28. Poole-Wilson P.A., Uretsky B.F., Thygesen K., Cleland J.G., Massie B.M., Ryden L; Atlas Study Group. Assessment of treatment with lisinopril and survival. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. Heart 2003; 89: 1: 42-48.
29. Chan P., Lin C.N., Tomlinson B., Lin T.H., Lee Y.S. Additive effects of diltiazem and lisinopril in the treatment of elderly patients with mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 1997; 10: 7 Pt 1: 743-749.
30. Laher M.S. Lisinopril in elderly patients with hypertension. Long term effects on renal and metabolic function. Drugs 1990; 39: Suppl 2: 55-63.
31. Bulpitt C.J., Fletcher A.E., Amery A., Coope J., Evans J.G., Lightowlers S., O'Malley K., Palmer A., Potter J., Sever P. The hypertension in the very elderly trial (HYVET). Rationale, methodology and comparison with previous trials. Drugs Aging 1994; 5: 3: 171-183.
32. Huckell V.F., Belanger L.G., Kaziminski M., Subramanian T., Cox A.J. Lisinopril in the treatment of hypertension: a Canadian postmarketing surveillance study. Clin Ther 1993; 15: 2: 407-422.
33. Saffer B., Zhang Z., Miller K., Vogt B.A., Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. Am J Hypertens 2003; 16: 10: 795-800.
34. Abengowe C.U., Ezedinachi E.N., Balogun M.O. An open trial of lisinopril ('ZESTRIL') in mild to moderate hypertension in Nigeria. West Afr J Med 1997; 16: 4: 218-222.
35. Weir M.R., Kong B.W., Jenkins P., Lavin P.T. Comparison of the efficacy and tolerability of lisinopril and sustained-release verapamil in black patients with hypertension. Clin Ther 1991; 13: 3: 409-416.
36. Cummings D.M., Amadio P. Jr, Taylor E.J. Jr, Balaban D.J., Rocci M.L. Jr, Abrams W.B., Feinberg J., Vlasses P.H. The antihypertensive response to lisinopril: the effect of age in a predominantly black population. J Clin Pharmacol 1989; 29: 1: 25-32.
37. Wright J.T. Jr, Dunn J.K., Cutler J.A., Davis B.R., Cushman W.C., Ford C.E., Haywood L.J., Leenen F.H., Margolis K.L., Papademetriou V., Probstfield J.L., Whelton P.K., Habib G.B.; ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. JAMA 2005; 293: 13: 1595-1608.
38. Goa K.L., Haria M., Wilde M.I. Lisinopril. A review of its pharmacology and use in the management of the complications of diabetes mellitus. Drugs 1997; 53: 6: 1081-1105.
39. Morgan T., Anderson A., Bertram D., MacInnis R.J. Effect of candesartan and lisinopril alone and in combination on blood pressure and microalbuminuria. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2004; 5: 2: 64-71.
40. Диротон — эффективная терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. Еженедельник АПТЕКА 2001 от 4.6. № 22 (293).
41. Shionoiri H. Pharmacokinetic drug interactions with ACE inhibitors. Clin Pharmacokinet 1993; 25: 1: 20-58.
42. Breckenridge A.M. Drug interactions with ACE inhibitors. J Hum Hypertens 1989; 3: Suppl 1: 133-138.
43. Beermann B. Pharmacokinetics of lisinopril. Am J Med 1988; 85: 3B: 25-30.
44. Lees K.R., Reid J.L. Lisinopril and nifedipine: no acute interaction in normotensives. Br J Clin Pharmacol 1988; 25: 3: 307-313.
45. Gomez H.J., Cirillo V.J., Moncloa F. The clinical pharmacology of lisinopril. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9: Suppl 3: 27-34.