

## Lisinopril: eligibilitate terapeutică și efecte comparative

V. Cobet

Laboratorul Cardiomiopatii și Miocardite, Institutul de Cardiologie

Articol înaintat pentru publicare de către reprezentanța companiei farmaceutice „Gedeon Richter”

### Lisinopril: Therapeutic Eligibility and Comparative Effects

This article presents some authentic evidences of the Lisinopril effects obtained in diverse clinic trials and prospective studies concerning arterial hypertension and heart failure treatment. Likewise a lot of characteristic neuroendocrine modulator effects of the Lisinopril are emphasized as well as its approved therapeutic advantages in comparison to other drugs of the angiotensin converting enzyme inhibitors class, and to angiotensin II receptor (AT1) antagonists. Through diurnal monitoring of the blood pressure and through prolonged administration, optimal results of Lisinopril were seen in regard to the indices of the heart failure mortality and of the myocardium remodeling in acute myocardial infarction. This article summarizes the main pleiotopic effects of Lisinopril which are opportune in the pathogenetic correction of the cardiovascular disorders.

**Key words:** Lisinopril, cardiovascular agents.

### Лизиноприл: терапевтические показания и сравнительные эффекты

Представлены некоторые свидетельства эффективности лизиноприла в лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, выявленные в различных клинических исследованиях. Рассмотрены характерные нейроэндокринные модуляторные эффекты лизиноприла, в том числе апробированные терапевтические преимущества препарата, по сравнению с другими представителями класса ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, а также с антагонистами рецепторов ангиотензина II (AT<sub>1</sub>). В этом плане отмечены лучший гипотензивный эффект при суточном мониторинговании артериального давления и при длительном применении препарата, его эффективность на показатели смертности при сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда при остром инфаркте. Обобщены главные плеiotропные эффекты лизиноприла.

**Ключевые слова:** лизиноприл, сердечно-сосудистые средства.

Lisinopril (Ls) reprezintă un derivat peptidic sintetic cu formula chimică  $C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$  (m.m. 441.52 kD) și prin acțiunea sa farmacologică se impune drept un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), conducând, prin urmare, la limitarea sintezei angiotensinei II (Ang II) din precursorul său decapeptid, angiotensina I.

Ang II este identificată în cantități excesive în plasma și în interstițiul cardiac al pacienților cu diferite afecțiuni cardiovasculare, producând constricția arterelor periferice și coronariene, hipertrofia miocardului și a musculaturii netede vasculare, activarea stresului oxidativ, a citokinelor și a sintezei de collagen. Astfel, Ang II este conceptual vizată drept un mecanism oportun al dishomeostaziei circulatorii.

Ls are un diapazon larg de aplicare, eficiența lui terapeutică, fiind cert dovedită în hipertensiunea arterială (HTA), insuficiența cardiacă congestivă (ICC), ameliorarea remodelării miocardului și a funcționalității endoteliului vascular, precum și în prevenirea accidentelor vasculare, a complicațiilor renale și retinale la diabetici. Administrarea acestuia poate fi solitară sau în combinație cu remedii din alte clase, în special cu beta-adrenoblocantele.

Un lot mare de studii prospective demonstrează eficacitatea superioară clinico-funcțională și pronostică a Ls față de alte remedii din categoria inhibitorilor ECA.

În anul 2007 lisinoprilul a fost cel mai prescris medicament antihipertensiv în SUA – 70,5 mln prescripții. În Republica Moldova primul lisinopril înregistrat este *Diroton* (Gedeon Richter). În pofida faptului, că în prezent sunt și alte lisinoprilul, Dirotol, fiind inclus în lista medicamentelor

compensate, este cel mai indicat remediu antihipertensiv în Moldova.

### Hipertensiunea arterială

#### Lisinopril versus Enalapril

G. Johnston și colab. [1] în studiul randomizat dublu orb, efectuat pe un lot de 169 pacienți hipertensivi, au estimat comparativ efectul hipotensiv al lisinoprilului (10 mg) versus enalapril (5 mg). S-a stabilit, că efectul hipotensiv maxim al ambelor preparate se instalează, în mediu după 6 ore. Peste o perioadă de 8 ore micșorarea valorilor TAs și TAd a fost mai considerabilă în grupul pacienților, care au administrat Ls. La sfârșitul perioadei de supraveghere de 12 săptămâni, valorile TA în acest grup au fost semnificativ ( $p < 0,05$ ) mai joase, comparativ cu indicatorii funcționali atestați în cohorta pacienților cu enalapril: reducerea TAs și TAd cu 25 și, respectiv, 15 mm Hg contra declinul de 17 și 12 mm Hg.

Aceleași remedii au fost evaluate comparativ și la conotația aprecierii gradului de reducere a valorilor TAs și TAd diurne, în corespundere cu rezultatele monitorizării ambulatorii. Lisinoprilul, în doza de 10 mg, a condiționat o coborâre semnificativ ( $p = 0,027$ ) mai mare, cu 5,4 mm Hg a TAs pe perioada de 24 ore, față de decrementul atins la utilizarea enalaprilului (10 mg) [2]. Mai mare a fost și reculul TAd, deși diferența de 3,3 mm Hg s-a decelat în limitele erorii admisibile. Efectul hipotensiv diurn, superior inerent lisinoprilului, poate fi suspectat pe motivul particularității farmacocinetice a acestuia la noima unui timp de semiviață majorat și a distribuției tisulare. Potrivit datelor relatate de

către B.Beermann „timpul-semiviată” a lizinoprilului măsoară circa 12,6 ore, iar a enalaprilului – 11,1 ore [3]. Mai mult de atât, metabolismul enalaprilului este indispensabil de ficat, unde acesta realizează o reacție de esterificare cu formarea compusului activ, enalaprilat.

S. Gourlay și colab. [4] au stabilit într-un studiu randomizat dublu orb, că capacitatea lizinoprilului de a inhiba activitatea ECA (enzima de conversie a angiotensinei) pe o perioadă de 24 ore este mai mare. Analiza datelor monitorizării ambulatorii a valorilor TA arată, că după 4 săptămâni de tratament (administrarea preparatelor într-o priză, 10 mg) TAs medie diurnă a fost semnificativ mai joasă cu circa 5 mm Hg în grupul cu lizinopril. De asemenea s-a individualizat o tendință mai marcată de coborâre a TAd, deși discrepanța între loturi a fost ne semnificativă. De menționat în acest context, că proba de monitorizare ambulatorie a TA este recunoscută drept o opțiune aprobată în vederea estimării eficienței terapeutice a remediilor antihipertensive [5].

M. Diamant și H. Vincent [6] au estimat valoarea declinului de zi și de noapte al TA în monoterapie cu lizinopril (10 mg) sau consecventă administrării acestuia în combinație cu diureticul, hydrochlorothiazidă, la pacienții cu HTA gr. II, după o perioadă de tratament de 4 săptămâni. Efectul hipotensiv al lizinoprilului a fost stabilit semnificativ superior ( $p < 0,009$ ) atât vizavi de dinamica TA de zi, cât și de noapte: TA zi 129/83 mm Hg și TA noapte 116/70 mm Hg contra 133/85 mm Hg și, respectiv, 118/74 mm Hg pentru enalapril. Dacă după 4 săptămâni TAs și TAd depășeau nivelele de 140 și 90 mm Hg, dozele preparatelor se dublau, iar încă după 4 săptămâni, în caz de necesitate, monoterapia se suplina prin diuretic. De menționat, că atingerea efectului hipotensiv țintă Tas/TAd <140/90 mm Hg a fost posibilă la administrarea Ls în doza medie de 17 mg și a enalaprilului - de 18 mg. Doza medie de diuretic necesară a fost de 6 mg pentru suplینire la Ls și 8 mg pentru adaos la enalapril. De remarcat, că timpul de menținere a reducerii maxime a TA, a fost cu circa 35% mai mare în cazul administrării lizinoprilului ( $p < 0,05$ ).

A. Coca și colab. [7] au estimat efectele antihipertensive ale lizinoprilului (10-20 mg) și ale enalaprilului (10-20 mg) pe o perioadă de administrare de 12 săptămâni la pacienții cu HTA gr. II. Valorile TA erau comparate după 4 și 8 săptămâni, precum și zilnic pe parcursul celei de a 12-ea săptămână. Pacienții, care au beneficiat de Ls, au avut la toate măsurările o coborâre semnificativ mai mare a TAs de zi ( $p < 0,0062$ ) și de noapte ( $p < 0,031$ ).

#### Lizinopril versus Quinapril

C. Motero [8] a supus analizei comparative dinamice TA la pacienții cu hipertensiune arterială gr. II, care în mod aleatoriu au administrat timp de 2 luni de zile lizinopril sau quinapril, în doză de 20 mg într-o priză, utilizând metoda de monitorizare ambulatorie. Rezultatele obținute indică eficiența antihipertensivă a Ls: 1) micșorarea TAs medie de la 157,3 până la 126,5 mm Hg ( $p < 0,001$ ) contra reducerii de la 148 până la 137,4 mm Hg ( $p < 0,05$ ); 2) micșorarea TAd medie de la 93,6 până la 81,7 mm Hg ( $p < 0,001$ ) contra reducerii de la 89,4 până la 85,9 mm Hg ( $p < 0,05$ ). Merită atenție în acest context și faptul, că lizinoprilul a coborât esențial

valorile sangvine ale colesterolului total: de la 228,7 până la 207,2 ( $p < 0,05$ ) contra reducerii de la 247,4 până la 225,7 ( $p < 0,05$ ). Conform indicelui Mc Call 73,4% dintre pacienții, care au administrat lizinopril, au reușit să-și mențină valorile TA și numai 62,7% din grupul cu quinapril. În plus, a fost consemnată și o dinamică clinică mai bună în cazul utilizării lizinoprilului.

În alt studiu analogic R. De Cesaris și colab. [9] au atestat eficiența hipotensivă a administrării lizinoprilului (10 mg) vs a quinaprilului (20 mg) la pacienții cu HTA moderată (TAd fiind cuprinsă între 110-95 mm Hg). După 4 săptămâni de tratament, pacienții cu TAd mai mare de 90 mm Hg au administrat doze duble de preparate (*i.s.* lizinopril – 20 mg și quinapril – 40 mg), încă pe o perioadă de 4 săptămâni. În ambele intervale de timp, Ls a demonstrat un efect antihipertensiv mai notabil, determinând la 83% din pacienți normalizarea valorilor TA, în timp ce utilizarea analogului său a condus la normalizarea valorilor TA doar la 45% dintre pacienți.

#### Lizinopril versus Zofenopril

E. Malacco și colab. [10] au estimat comparativ efectele antihipertensive și asupra frecvenței contracțiilor cardiace, ale preparatelor (lizinopril, 10 mg; zofenopril, 30 mg) la 164 pacienți cu HTA gr. II și vârsta mai mare decât 65 ani, randomizați în două grupe egale. Evaluările respective, făcute după 4 și 12 săptămâni de monoterapie, n-au evidențiat deferențe semnificative. Totuși, numărul de pacienți, la care TAd s-a micșorat cu peste 10 mm Hg, a fost mai mare în cohorta cu lizinopril: 77,8% contra 74,4%.

Lizinoprilul acționează benefic asupra remodelării cordului hipertensiv. Potrivit datelor lui C. Brilla și colab. (2000), anume Ls, comparativ cu alți inhibitori ECA, a demonstrat mai concludent capacitatea de regresie a fibrozei miocardului, evidențată manifestată prin micșorarea semnificativă a volumului fracției de collagen ( $p < 0,05$ ) și a conținutului de oxiprolină ( $p < 0,0001$ ), după 6 luni de tratament [11].

Un impact deosebit asupra homeostaziei circulatorii îl are hipertensiunea arterială, care evoluează în legătură cauzală cu *stroke*.

Datele unui trial recent placebo, controlat din componența *Phase II*, a furnizat rezultate, care validează eficiența lizinoprilului de a corecta, chiar în doze mici (5-10 mg), hipertensiunea arterială, declanșată în urma accidentului vascular cerebral acut [12]. Efectul individualizat a dat cursul unor noi studii, privitor utilitatea aplicării lizinoprilului în impactul cerebral ischemic.

Cercetările efectuate recent la universitatea Stanford (SUA, California), au pus în evidență și capacitatea distinctă a lizinoprilului de prevenire și corecție a sclerozei multiple, care evoluează și exacerbează pe fundalul hipertensiunii arteriale, efect datorat acțiunii inflamatoare a preparatului. Deși, în acest sens, au fost atestați mai mulți inhibitori ai ECA, Ls a demonstrat o proprietate autentică de stimulare a proliferării limfocitelor T, implicate în inhibiția proceselor degeneratoare de la nivelul tunicii mielinice. De menționat, că în leziunile neuronale (în circa 80% de cazuri fiind sechele ale HTA), s-a decelat o densitate mare de receptori pentru angiotensina II, cât și o cantitate sporită de octapeptid (fie liber sau legat de

receptorul AT<sub>1</sub>). Astfel, efectul antihipertensiv al Ls suplinește și beneficii curative, în ceea ce privește complicațiile sclerotice ale hipertensiunii arteriale.

### Insufiența cardiacă congestivă

Inhibitorii ECA au un efect benefic asupra remodelării miocardului și asupra evoluției reactivității cardiace de efort și se consideră prima linie de tratament în acest sens.

Rezultatele studiului de calibrul ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) au demonstrat eficiența notabilă a administrării de durată a Ls (de la 38 la 58 săptămâni) asupra indicatorilor mortalității și morbidității ai pacienților cu ICC NYHA II – NYHA IV [13]. În doze mari (52,5 mg sau 35 mg, administrate la 1568 pacienți) efectul lisinoprilului a fost mai pronunțat decât în doze mici (2,5 mg sau 5 mg, administrate la 1596 pacienți) și ceea ce este important de menționat, că preparatul în doze mari a fost tolerat nu mai rău decât în doze mici. Beneficiile respective au fost consemnate și la pacienții cu diabet zaharat, iar conform relatării lui T. Thloni (2008), lisinoprilul ameliorează statutul glicemic postprandial și reduce insulinemia, efecte asociate de reviriment asupra funcției endoteliului vascular și asupra variabilității ritmului cardiac [14].

Trialul ATLAS a dat curs utilizării pe larg a Ls în tratamentul ICC atât în monoterapie, cât și suplinitor la beta-adrenoblocante sau digitale.

Există studii, care notează, că lisinoprilul, comparativ cu alți inhibitori ai ECA, realizează efecte mai apreciable la noima tratamentului ICC.

F. Zannad și colab. [15] au comunicat datele unui studiu randomizat dublu orb, multicentric privitor estimarea comparativă a eficienței lisinoprilului (5-20 mg/zi într-o priză) vs a enalaprilului (5-20 mg/zi într-o priză) la 278 pacienții cu ICC (NYHA II), urmărind predilect dinamica clinică și acțiunea antiaritmică. Estimările făcute în perioada de supraveghere de 12 luni de zile, au pus în evidență faptul, că ambele remedii ameliorează evoluția ICC, dar la administrarea Ls timpul efortului fizic este mai mare cu aproape 6%. Acțiunea antiaritmică, toleranța și efectele adverse pentru ambele preparate sunt, practic, aceleași.

În contextul aceluiași indiciu de estimare a rezervelor funcționale ale cordului, C. Morisco și colab. au relevat o creștere mai notabilă a timpului de efort fizic la pacienții vârstnici (70 ± 0,5 ani) cu ICC (FE <34%) la administrarea lisinoprilului (5 sau 20 mg/zi) versus a captoprilului (12,5 sau 25 mg/zi): +23% vs +19% [16].

Lisinoprilul s-a recomandat în atenuarea sechelelor morfofuncționale ale cordului după infarctul miocardic acut. Trialul GISSI3, care a înrolat aproape 20 000 pacienți din Italia, a adus dovezi asupra capacității lisinoprilului, administrat pe o perioadă de 6 săptămâni (5 mg după 24 ore de la debutul infarctului), de a reduce semnificativ rata mortalității. Important de menționat, că acest beneficiu a fost menținut și în grupele pacienților cu vârstă înaintată și în a celor cu prezența a 2-3 factori de risc cardiovascular.

Unul dintre mecanismele de a discerne ale Ls *vizavi* de ameliorarea evoluției post-infarct poate fi proprietatea

inhibitorului ECA de a reduce activitatea metaloproteinazei matricei, M9. Interesant, că blocantul receptorilor AT<sub>1</sub>, candesartan, nu a demonstrat un atare efect.

Evaluarea experimentală a acțiunii lisinoprilului și a enalaprilului asupra dimensiunii zonei de infarct demonstrează, că lisinoprilul are o capacitate mai mare în acest sens, e.g. indicele necroză/intact: 13,8% contra 14,8%.

Datele studiului multicentric, randomizat, placebo controlat, SMILE-2 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2), realizat pe un lot de 1024 cu infarct miocardic acut (IMA), au comparat eficiența lisinoprilului (5-10 mg/zi) și a zofenoprilului (30-60 mg/zi) asupra incidenței hipertensiunii arteriale și asupra ratei mortalității pe o perioadă de supraveghere de 6 săptămâni. Nu au fost individualizate diferențe statistice semnificative în loturile de tratament, ambii inhibitori ai ECA reducând rata mortalității până la 3,8-4,0%.

Lisinoprilul este recunoscut drept un eficient inhibitor ECA în tratamentul infarctului miocardic, complicat prin diabet zaharat și al sechelelor lui tardive. Un mecanism plauzibil al acestui beneficiu ar fi determinat de acțiunea modulatoare a preparatului asupra sistemului simpato-adrenergic. Conform datelor lui Y. Akashi și colab. [17] administrarea Ls la pacienții cu IMA a condus, deja după o lună de zile, la reducerea veritabilă a nivelelor circulante de norepinefrină și la creșterea răspunsului cronotrop de efort al cordului. Există evidențe certe, care demonstrează efectul pozitiv al lisinoprilului asupra remodelării *postinfarct* a miocardului la conotația hipertrofiei lui și a expansiunii spațiului de fibroză interstițială [11,18,19].

Hipertrofia miocardului acționează detrimental asupra perfuziei coronariene, fenomen mediat prin creșterea *stiffness*-ului diastolic. Inhibiția activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron se anunță importantă la această tangentă, nu numai grație atenuării procesului de hipertrofie, dar și a ameliorării reactivității coronariene. În acest context, s-au realizat atestări comparative ale perfuziei coronariene în condițiile inhibiției activității sistemului angiotensinic local și circulant prin lisinopril sau prin losartan. S-a constatat că Ls a exercitat un efect mai pronunțat asupra rezervei funcționale coronariene, decât antagonizarea receptorului AT<sub>1</sub>, fapt manifestat prin creșterea fluxului coronarian maximal cu circa 35%. Losartanul nu a modificat semnificativ marja funcțională coronariană.

Lisinoprilul s-a dovedit a fi un remediu cu acțiune antiischemică notabilă, asociată de ameliorarea funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng, fapt care îi justifică superioritatea curativă în ICC, evoluând pe fundalul cardiopatiei ischemice.

Această inerență este oportună, întrucât inhibiția complexă a activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron prin combinația *inhibitor ACE + antagonist AT<sub>1</sub>* în tratamentul pacienților cu disfuncția ventriculului stâng se impune, potrivit metanalizei studiilor realizate în acest sens, printr-un risc crescut de efecte adverse (hipotensiune arterială, hipocaliemie, disfuncție renală), care, evident, necesită sistarea terapiei [20].

Studii de proporție și triale clinice au pus în evidență date, care evaluează diferite efecte pleiotrope ale lisinoprilului propice eficienței lui asupra homeostaziei circulatorii:

- Lisinoprilul diminuează semnificativ vs placebo (re-cul aproape dublu) regurgitarea mitrală, precum și volumele maxim și minim ale atrului stâng;

- Lisinoprilul majorează elasticitatea arterelor periferice și, datorită creșterii complianței lor, reduce rezistența vasculară periferică și postsarcină, fapt asociat de micșorarea masei miocardului. Normalizarea masei miocardului este nu numai rezultatul optimizării valorilor tensionale (atenuarea factorului mecanic de declanșare a hipertrofiei) și a efectului *per se* al inhibitorului ECA asupra cordului, dar și consecința redresării echilibrului simpatic/parasimpatic, deplasat mult în favoarea sistemului simpatic. Efectul diminuării activității simpaticice imanente, Ls este bine fondat și se consideră superior *versus* eficiența altor inhibitori ai ECA:

- Lisinoprilul reduce eficient microalbuminuria la pacienții cu diabet și hipertensiune arterială (peste valorile antagonistului AT<sub>1</sub>, telmisartan);

- Lisinoprilul ameliorează funcția endoteliului vascular, activitatea citokinelor și a răspunsului inflamator la pacienții cu diabet, asociat de hipertensiune arterială și secreție renală majorată a albuminei;

- Lisinoprilul conduce la majorarea HDL în sânge și la diminuarea glicemiei postprandiale;

- Lisinoprilul reduce nivelul plasmatic al norepinefrinei și diminuează influențele simpaticice asupra cordului, cauzând descreșterea rimului cardiac la pacienții cu ICC cronică;

- Lisinoprilul reduce hipertensiunea arterială la copiii cu vârsta sub 16 ani, în doza zilnică de 0,07 mg, 0,625 sau 2,5 mg;

- Lisinoprilul controlează, cu siguranță, dinamica TA la pacienții cu sindromul post-transplant;

- Lisinoprilul majorează nivelul sanguin al citokinei antiinflamatoare IL-10 și reduce valorile plasmaticice ale citokinei proinflamatoare, IL-6, precum și ale peptidului natriuretic (tipul C și B) la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică;

- Lisinoprilul ameliorează funcționalitatea endoteliului vascular la fumătorii cronici, determinând creșterea răspunsului vasodilatator mediat prin oxid nitric și micșorarea vasoconstricției în condițiile inhibiției sintezei acestuia, precum și atenuează acțiunile mitogene și de creștere asupra structurilor peretelui vascular;

- Lisinoprilul ameliorează funcția sexuală la bărbații cu HTA de vârsta cuprinsă între 40-49 ani, în timp ce atenololul manifestă efect invers.

### Bibliografie

1. Johnston GD, Banks DC, Davies S, et al. A double blind comparative study of lisinopril and enalapril in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1991;5(5):405-410.
2. Conway J, Coats AJ, Bird R. Lisinopril and enalapril in hypertension: a comparative study using ambulatory monitoring. *J Hum Hypertens*. 1990;4(3):235-239.
3. Bermann B. Pharmacokinetics of lisinopril. *Am J Med*. 1988;85(Suppl.3B):25-30.

4. Gourlay S, McNeil J, Forbes A, et al. Differences in the acute and chronic antihypertensive effects of lisinopril and enalapril assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Clinical and Experimental Hypertension*. 1993;15(1):71-89.
5. Lefebvre J, Poirier L, Lacourciere Y. Methodology to determine duration of action for antihypertensive drugs. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2002;36(5):874-881.
6. Diamant M, Vincent HH. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough: peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertension*. 1999;13(6):405-412.
7. Coca A, Sobrino J, Modol J, et al. A multicenter, parallel comparative study of the antihypertensive efficacy of once-daily lisinopril vs enalapril with 24-h ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *J Hum Hypertension*. 1996;10(12):837-841.
8. Motero CJ. A comparative study of the efficacy of lisinopril versus quinapril in controlling light to moderate arterial hypertension. A follow-up with ABPM. *Rev Esp Cardiol*. 1995;48(11):746-753.
9. De Cesaris R, Ranieri G, Andriani A, et al. A comparative study of the effects of lisinopril and quinapril administered once a day in essential hypertension. *Minerva Med*. 1990;81(7-8):541-546.
10. Malacco E, Piazza S, Omboni S. Zofenopril versus lisinopril in the treatment of essential hypertension in elderly patients. A randomised, double-blind, multicentre study. *Clin Drug Invest*. 2005;25(3):175-182.
11. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. Clinical investigation and reports. *J Am Heart Association*. 2000;102(12):1388-1393.
12. Eveson DJ, Robinson TG, Potter JF. Lisinopril for the treatment of hypertension within the first 24 hours of acute ischemic stroke and follow-up. *Am J Hypertens*. 2007;20(3):270-277.
13. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100(23):2312-2318.
14. Thloni T. Lisinopril: antihypertensive activity, effects on heart rhythm variability and carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome. *Ter Arkh*. 2008;80(10):37-41.
15. Zannad F, van den Broek S, Bory M. Comparison of treatment with lisinopril versus enalapril for congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;70(Suppl.C):78-83.
16. Morisco C, Condorelli M, Crepaldi G, et al. Lisinopril in the treatment of congestive heart failure in elderly patients: Comparison versus Captopril. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1997;11(1):63-69.
17. Akashi Y, Tanabe K, Osada N, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on sympathetic heart rate response during exercise in the early phase of acute myocardial infarction. *J Cardiol*. 2000;36(4):221-229.
18. Epifanio HB, Zornoff LAM, Matsubara BB, et al. Myocardial remodeling after experimental acute myocardial infarction in rats. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(1):113-119.
19. Jack PM, Cleutjens L. Regulation of cardiac extracellular matrix remodeling following myocardial infarction. *Interstitial fibrosis in heart failure*. 2007;253:239-251.
20. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail*. 2008;14(3):181-188.

**Valeriu Cobet, dr., conferențiar universitar**  
 Laboratorul de Cardiomiopatii și Miocardite  
 Institutul de Cardiologie  
 Chișinău, str. N. Testemițanu, 20  
 E-mail: valcobe@mail.ru  
 Tel.: 727566

Recepționat 23.03.2010