

## Lizinopril w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego - skuteczność potwierdzona w badaniach

### *Lisinopril in the treatment of cardiovascular system diseases - effectiveness confirmed in the trials*

Marcin Barylski<sup>1</sup>, Agata Bielecka-Dąbrowa<sup>2</sup>, Maciej Ciebada<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup> Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Streszczenie

Zasady leczenia oraz cele terapeutyczne dla pacjentów z poszczególnych grup ryzyka sercowo-naczyniowego są co kilka lat aktualizowane na podstawie wyników randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych. Skuteczność inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny wiąże się nie tylko z ich działaniem hipotensyjnym, ale także z protekcyjnym wpływem na krytyczne dla funkcjonowania organizmu narządy. W artykule omówiono rolę jednego z ich przedstawicieli - lizinoprilu. Autorzy odwołują się do wyników sztanदारowych badań z użyciem lizinoprilu, podkreślając także zachęcające wyniki obserwacji skuteczności terapii skojarzonej. Badania te jednoznacznie wykazały korzyść ze stosowania lizinoprilu w nadciśnieniu tętniczym, niewydolności serca, we wczesnej fazie zawału serca oraz u pacjentów z cukrzycą i współistniejącymi powikłaniami ze strony nerek. *Geriatrics 2011; 5: 55-64.*

*Słowa kluczowe: lizinopril, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca, powikłania nerkowe*

## Summary

Based on the latest results of the randomized, multicenter clinical trials guidelines for the management and therapeutic goals for different subpopulations according to the total cardiovascular risk are updated regularly. Effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors is not only due to its effect on blood pressure along but also because of additional protective influence on some critical organs. In this article authors discuss the role of angiotensin-converting enzyme inhibitor - lisinopril. They also underline results of observations of efficacy of the combine therapy. These trials showed the remarkably consistent clinical benefit of lisinopril in patients with arterial hypertension, heart failure, in the early phase of acute myocardial infarction and in patients with diabetes mellitus and coexisting renal complications. *Geriatrics 2011; 5: 55-64.*

*Keywords: lisinopril, arterial hypertension, diabetes mellitus, heart failure, renal complications*

## Wprowadzenie

Wskazania do stosowania inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny (ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor) przeszły w okresie ostatnich 20 lat istotną ewolucję. Są podstawowymi lekami (oprócz antagonistów receptora angiotensynowego) w terapii

nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza ze współistniejącą niewydolnością serca i cukrzycą/zespołem metabolicznym. Odznaczają się również znaczną skutecznością w korzystnym oddziaływaniu na powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym: wpływają na regresję przerostu lewej komory serca, zwiększają rezerwę wieńcową, powodują poprawę funkcji śród-

łonka naczyniowego i ustępowanie niekorzystnej przebudowy naczyń, opóźniają postęp nefropatii, zwłaszcza cukrzycowej [1].

Szczególne miejsce wśród ACE-I zajmuje lizinopril. Jedną z unikalnych cech lizinoprilu jest jego działanie w postaci niezmienniej. Występuje on w postaci, która nie wymaga przemiany wątrobowej do postaci farmakologicznie czynnej, co może okazać się cechą niezwykle korzystną, jeśli zajdzie potrzeba zastosowania ACE-I u chorego z niewydolnością wątroby [2].

Wskazania do jego stosowania obejmują: nadciśnienie tętnicze samoistne i naczyniowo-nerkowe w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze, niewydolność serca, wczesną (24 godziny) fazę zawału serca w celu zapobiegania rozwojowi dysfunkcji lewej komory i niewydolności serca oraz cukrzycę i współistniejące powikłania ze strony nerek [2].

## Nadciśnienie tętnicze

Lizinopril ma udokumentowaną skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Podawanie lizinoprilu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powodowało zmniejszenie ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej i stojącej, bez odruchowej tachykardii. Zazwyczaj nie występowało niedociśnienie ortostacyjne, ale może ono częściej występować u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) hiponatremią. U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych działanie przeciwnadciśnieniowe rozpoczynało się po 1-2 godzinach od doustnego podania pojedynczej dawki lizinoprilu; maksymalne zmniejszenie ciśnienia krwi występowało po sześciu godzinach. U niektórych pacjentów oczekiwane obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może wystąpić po dwóch tygodniach leczenia [3].

Lek podawany w zalecanych dawkach raz na dobę działa przeciwnadciśnieniowo przez 24 godziny. Nagłe odstawienie lizinoprilu nie powodowało gwałtownego zwiększenia ciśnienia krwi i istotnego zwiększenia ciśnienia powyżej wartości występujących przed leczeniem. Badania hemodynamiczne przeprowadzone u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym wykazały, że zmniejszenie ciśnienia krwi było spowodowane zmniejszeniem oporu przepływu krwi przez tętnice obwodowe, któremu niekiedy towarzyszyły niewielkie zmiany objętości wyrzutowej serca lub częstości rytmu serca. W badaniu klinicznym pacjen-

tów z nadciśnieniem, których leczono lizinoprilem, wystąpiło zwiększenie przepływu krwi przez nerki bez zmian wartości przesączania kłębuszkowego [3].

Lizinopril podawany w zwykle stosowanych jednorazowych dawkach dobowych wynoszących od 20 mg do 80 mg działał równie skutecznie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (65 lat lub starszych) oraz u młodszych pacjentów. W badaniach klinicznych wiek pacjentów nie wpływał na bezpieczeństwo stosowania lizinoprilu. Wykazano również, że lizinopril był dobrze tolerowany i zmniejszał ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym [3].

Jednym z takich badań było prospektywne, randomizowane badanie **ELVERA** [*Effects of Amlodipine and Lisinopril on Left Ventricular Mass and Diastolic Function (E/A Ratio)*], porównujące wpływ 2-letniej monoterapii amlodipiną 5-10 mg bądź lizinoprilem 10-20 mg u starszych, wcześniej nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Początkowo celem badania było wykazanie wpływu stosowanych terapii na redukcję masy lewej komory, którą stwierdzono w jednakowym stopniu w porównywanych grupach pacjentów: po roku leczenia 18,4 g/m<sup>2</sup> (SD 15,3) w grupie amlodipiny i 19,7 g/m<sup>2</sup> (SD 17,8) w grupie lizinoprilu oraz redukcję odpowiednio o 25,7 g/m<sup>2</sup> (SD 12,6) i 27,0 g/m<sup>2</sup> (SD 17,0) po dwóch latach [4].

Wartości pomiarów ciśnienia krwi po włączeniu do badania, po roku i dwóch latach leczenia przedstawiono w Tabeli 1. Ciśnienie tętnicze zmniejszyło się istotnie w obu grupach ( $p = 0,0001$ ). Odsetek chorych, u których ciśnienie krwi uległo redukcji poniżej 140/90 mmHg na zakończenie badania nie różnił się istotnie pomiędzy grupą amlodipiny (26,4%) i lizinoprilu (24,7%) [4].

Według aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz przedstawionego w nich stanowiska ekspertów, niezależnie od stosowanego leku monoterapia pozwala na osiągnięcie docelowego ciśnienia tętniczego tylko u niewielkiej liczby pacjentów z nadciśnieniem. U większości pacjentów osiągnięcie docelowego ciśnienia wymaga stosowania więcej niż jednego leku. Dostępnych jest wiele skutecznych i dobrze tolerowanych połączeń leków. Jako początkowe leczenie można stosować monoterapię lub połączenie dwóch leków w małych dawkach, zwiększa-

Tabela 1. Badanie ELVERA - wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego początkowe i po zakończeniu badania [4]

	n	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	Minimum	Maksimum
<b>Ciśnienie skurczowe (mmHg)</b>						
<b>Amlodipina</b>						
Początkowo	81	174,7	14,7	173,0	131,0	215,0
Po zakończeniu badania	72	148,2*	16,2	148,5	106,0	191,0
<b>Lizinopril</b>						
Początkowo	85	174,6	14,1	172,0	140,0	220,0
Po zakończeniu badania	77	148,9*	17,3	147,0	114,0	208,5
<b>Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)</b>						
<b>Amlodipina</b>						
Początkowo	81	91,7	7,6	93,0	70,0	106,0
Po zakończeniu badania	72	83,3*	6,2	82,0	66,0	100,0
<b>Lizinopril</b>						
Początkowo	85	93,0	9,0	94,0	70,0	115,0
Po zakończeniu badania	77	86,5*	8,1	84,0	69,0	111,0

\*p&lt;0,0001

jąc następnie w razie potrzeby dawki lub liczbę leków (Rycina 1) [5]. Monoterapia może być początkowym leczeniem w przypadku niewielkiego wzrostu ciśnienia tętniczego oraz małego lub umiarkowanego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Połączenie dwóch leków w małych dawkach powinno być preferowanym leczeniem pierwszego wyboru, jeżeli początkowe ciśnienie tętnicze odpowiada nadciśnieniu stopnia 2. lub 3. bądź całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie lub bardzo wysokie (Rycina 1) [5]. Preparaty złożone będące stałymi połączeniami dwóch leków mogą pozwalać na uproszczenie schematu leczenia i zwiększać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. W aktualizacji europejskich wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego, które ukazały się w 2009 roku, podtrzymano powyższe zalecenia, podkreślając jednocześnie korzyści ze stosowania preparatów złożonych [6].

W połączeniach lekowych stosuje się zasadę doboru preparatów o uzupełniających się mechanizmach. Częstość rozwiązaniem stosowanym w praktyce jest leczenie ACE-I w połączeniu z diuretykiem lub blokerem kanału wapniowego [5].

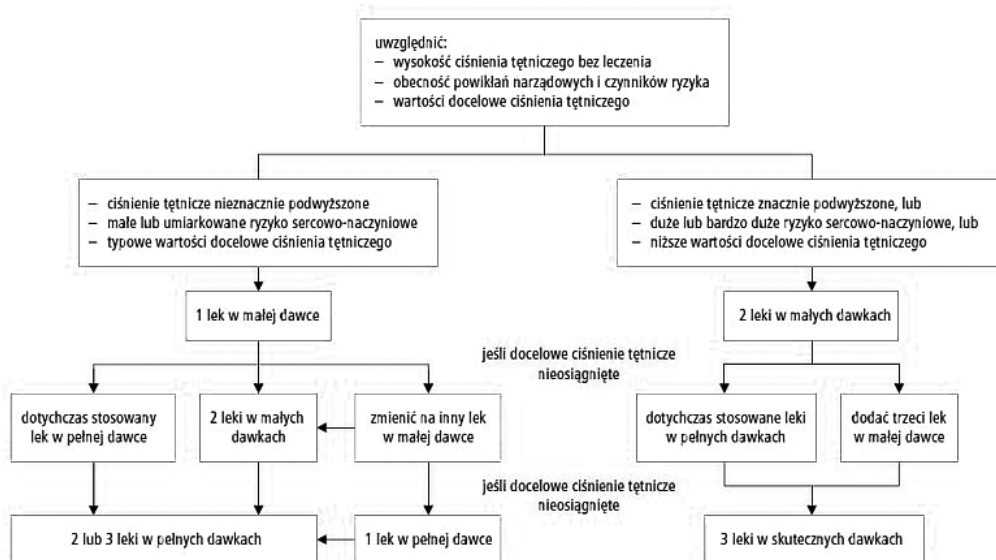
W badaniu **Poldermansa i wsp.** oceniano bezpieczeństwo i skuteczność dwóch strategii terapii leczenia skojarzonego: lizinoprilu z hydrochlorotiazylem oraz walsartanu z amlodipiną. Grupę badaną stanowiło 130 chorych w wieku  $\geq 18$  r.ż. w 2 stadium nadciśnienia tętniczego, z ciśnieniem rozkurczowym (DBP, *diastolic blood pressure*)  $\geq 110$  i  $< 120$  mmHg, bez uszkodzeń

narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego [7].

Chorych zrandomizowano do grupy leczonej amlodipiną i walsartanem (n = 64) lub do grupy leczonej lizinoprilem i hydrochlorotiazylem (n = 66). Chorzy otrzymywali 5 mg amlodipiny i 160 mg walsartanu, oraz 10 mg lizinoprilu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu. Jeżeli po tygodniu wartość DBP wynosiła  $\geq 90$  mmHg, zwiększano dawkę amlodipiny do 10 mg, a lizinoprilu do 20 mg. Kontrolne wizyty odbywały się co tydzień przez 6 tygodni [7].

Po 6 tygodniach leczenia obie terapie pozwoliły osiągnąć istotną redukcję w zakresie średniego skurczowego ciśnienia tętniczego (MSBP, *mean systolic blood pressure*) w spoczynku ( $35,8 \pm 11,8$  mmHg i  $31,8 \pm 14,7$  mmHg odpowiednio w grupie: amlodipiny z walsartanem i lizinoprilu z hydrochlorotiazylem; p < 0,001) i średniego rozkurczowego ciśnienia tętniczego (MDBP, *mean diastolic blood pressure*) w spoczynku (odpowiednio:  $28,7 \pm 7,7$  mmHg i  $27,6 \pm 8,6$  mmHg; p < 0,001) (Rycina 2). Obydwa sposoby leczenia pozwoliły uzyskać cel terapeutyczny u większości dorosłych pacjentów z 2 stopniem nadciśnienia tętniczego (79,7% i 77,3%, odpowiednio w grupie amlodipiny z walsartanem i lizinoprilu z hydrochlorotiazylem) [7].

Badanie **AMAZE** (*A Multicenter Trial Using Atacand and Zestril vs Zestril to Evaluate the Effects on Lowering Blood Pressure*) miało na celu określenie wyników terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych kombinacją inhibitora enzymu konwertazy angiotensyny (lizinoprilu) z antagonistą receptora



Rycina 1. Strategia leczenia hipotensyjnego oparta na monoterapii w porównaniu z terapią skojarzoną [5]

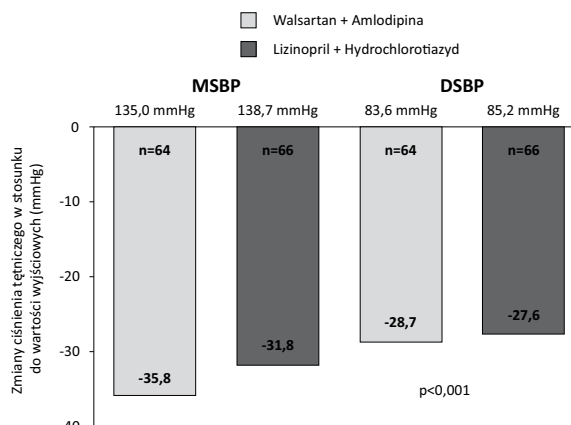
angiotensynowego (kandesartanu) w porównaniu do leczenia samym lizinopilem. Do badania włączono chorych w wieku > 18 r.ż., z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, z wartościami DBP w granicach 90-114 mmHg, pomimo przyjmowania 20 mg lizinoprilu przez okres 4 tygodni przed włączeniem do badania [8].

Chorzy w okresie wstępnym otrzymywali 20 mg lizinoprilu przez okres 4 tygodni. Jeżeli w tym czasie nie nastąpiło obniżenie wartości DBP <90 mmHg byli randomizowani do grupy otrzymującej lizinopril w dawce 40 mg dziennie, i na tej dawce pozostawali do końca badania. Druga grupa oprócz 20 mg lizinoprilu otrzymywała dodatkowo 16 mg kandesartanu. Po 2 tygodniach w przypadku nie osiągnięcia docelowego DBP dawkę kandesartanu zwiększano do 32 mg dziennie. Lizinopril przyjmowało łącznie 544 chorych, zaś w połączeniu z kandesartanem 548 chorych [8].

Redukcja ciśnienia tętniczego w wyniosła: -7,24/-6,49 mmHg vs -10,37/-8,21 mmHg odpowiednio w grupie lizinoprilu i w grupie leczonej kombinacją leków ( $p < 0,01$ ). Redukcję DBP < 90 mmHg lub obniżenie o co najmniej 10 mmHg uzyskano u 53,7% chorych z grupy lizinoprilu i u 59,9% chorych z grupy terapii skojarzonej. Obniżenie SBP/DBP < 140/< 90 mmHg uzyskano odpowiednio w grupach u 36,9% chorych vs 42,7% chorych. Uzyskane wyniki nie różniły jednak grup [8].

Celem badania **PREVAIL** (*Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison*

*with Lisinopril*) było porównanie skuteczności działania i występowania objawów ubocznych po lizinoprilu i walsartanie. Do badania włączono chorych w wieku > 18 r.ż., z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym (SBP 160-220 mmHg i DBP 95-110 mmHg) [9].



Rycina 2. Poldermans i wsp. - zmiany wartości średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości wyjściowych po zakończeniu badania [7]

MSBP, mean systolic blood pressure - średnie ciśnienie tętnicze skurczowe

MDBP, mean diastolic blood pressure - średnie ciśnienie tętnicze rozkurczowe

Po 2 tygodniowym okresie otrzymywania placebo, chorych byli randomizowani do dwóch grup: grupy leczonej lizinoprilem w dawce 20 mg dziennie (n = 609) lub grupy otrzymującej walsartan w dawce 160 mg dziennie (n = 604) przez okres 4 tygodni. Następnie, jeżeli doszło do redukcji SBP  $\leq$  150 mmHg, redukcji  $\geq$  20 mmHg w porównaniu do wartości wyjściowych, jeżeli chory miał SBP < 180 mmHg lub redukcji  $\geq$  30 mmHg, jeżeli wyjściowo wartość SBP  $\geq$  180 mmHg lub DBP < 90 mmHg pozostawano do końca leczenia na monoterapii. Jeżeli nie uzyskano zadawalającej odpowiedzi, do leków dodawano 12,5 mg hydrochlorotiazidu. Badania kontrolne przeprowadzono w 4, 8 i 12 tygodniu przyjmowania leków [9].

Po 12 tygodniach terapii redukcja SBP/DBP wyniosła 30,2/15,4 mmHg w grupie leczonej walsartanem i 30,5/15,5 mmHg w grupie leczonej lizinoprilem. Nie stwierdzono istotnych różnic w podgrupach monoterapii lub terapii skojarzonej [9].

Objawy uboczne wystąpiły u 31 (5,1%) chorych z grupy walsartanu i u 65 (10,7%) chorych z grupy lizinoprilu (p = 0,001). Głównym objawem różnicującym był suchy kaszel, który wystąpił u 6 (1,0%) chorych w grupie walsartanu i u 44 (7,2%) chorych z grupy lizinoprilu (p < 0,001). Badanie PREVAIL wykazało, że lizinopril i walsartan są lekami porównywalnymi w zakresie skuteczności hipotensyjnej u chorych z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym [9].

Zarówno wysokie, jak i niskie ciśnienie tętnicze w pierwszych dniach udaru mózgu związane jest z niekorzystnym rokowaniem. Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku mózgu, ukrwotoczenia ogniska zawałowego oraz powiększenia się objętości krwiaka śródmózgowego. **Potter i wsp.** oceniali bezpieczeństwo i efektywność kontroli ciśnienia tętniczego w ostrej fazie udaru mózgu. Pacjenci z udarem krwotocznym lub niedokrwiennym mózgu, u których ciśnienie skurczowe krwi wynosiło > 160 mmHg, otrzymywali losowo labetalol w dawce 50 mg/dobę (58 osób), lizinopril w dawce 5 mg/dobę (58 osób), lub placebo (63 osoby). Osobom z zaburzeniami połykania labetalol podawano dożylnie, zaś lizinopril podjęzykowo. Ciśnienie tętnicze mierzono co 30 minut przez 8 godzin od momentu podania leku. Za docelową wartość ciśnienia skurczowego uznawano 145-155 mmHg lub obniżenie wyjściowego ciśnienia skurczowego o 15 mmHg. U pacjentów, u których ciśnienie skurczowe uległo redukcji poniżej

140 mmHg, przerywano podawanie leku. Leczenie kontynuowano do 14 dnia od momentu wystąpienia objawów udaru mózgu [10]. Głównym punktem końcowym badania było wystąpienie zgonu lub znaczącej niepełnosprawności po 2 tygodniach od momentu udaru. Punkt końcowy badania wystąpił u 61% osób otrzymujących aktywne leczenie i u 59% osób otrzymujących placebo (RR: 1,03; 95% CI: 0,80-1,33; p = 0,82). Aktywne obniżanie ciśnienia nie zwiększało ryzyka pogorszenia stanu neurologicznego w ciągu pierwszych 72 godzin zachorowania (RR: 1,22; 95% CI: 0,33-4,54; p = 0,76). Śmiertelność po 3 miesiącach była znacząco niższa w grupie leczonej aktywnie niż w grupie otrzymującej placebo (9,7% w porównaniu z 20,3%; p = 0,05). Liczba poważnych powikłań nie różniła się znacząco pomiędzy grupami. Wyniki badania sugerują, że wczesne obniżanie ciśnienia w ostrej fazie udaru z zastosowaniem lizinoprilu jest bezpieczne i może mieć korzystny wpływ na rokowanie [10].

## Nadciśnienie tętnicze współistniejące z cukrzycą i/lub powikłaniami nerkowymi

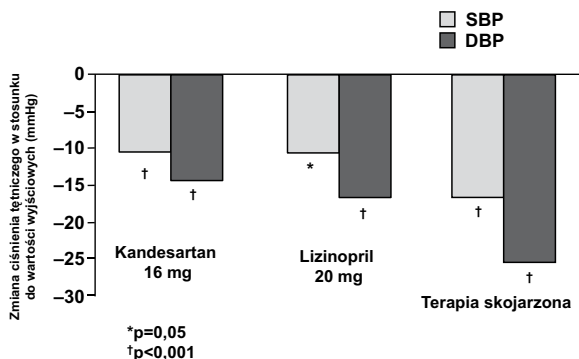
Nadciśnienie tętnicze (zwłaszcza skurczowe) istotnie pogarsza rokowanie u chorych na cukrzycę, prowadząc do 4-5-krotnego wzrostu powikłań sercowo-naczyniowych i przyspieszając rozwój nefropatii cukrzycowej. W wielu badaniach wykazano, że redukcja ciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą i nadciśnieniem przynosi większe korzyści niż u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez cukrzycy [11].

Lekami preferowanymi są inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptora angiotensynowego. Wykazano bowiem, że leki te istotnie zmniejszają mikroalbuminurię oraz białkomocz, a ich działanie nefroprotektoryjne przejawia się także zahamowaniem progresji niewydolności nerek [11].

W badaniu **CALM** (*Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria*) u 197 chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze, z mikroalbuminurią, w wieku 30-75 lat zastosowano lizinopril (20 mg raz dziennie) lub kandesartan (16 mg raz dziennie) przez 24 tygodnie, albo lizinopril lub kandesartan przez 12 tygodni, a przez kolejne 12 tygodni oba leki jednocześnie.

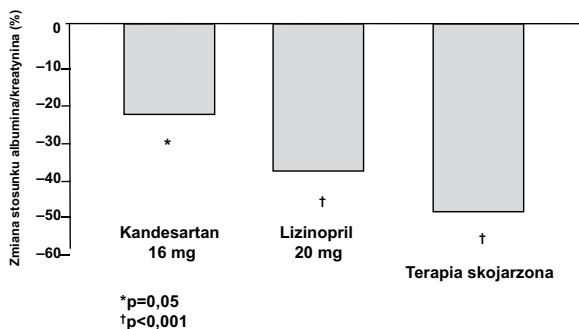
Po 12 tygodniach kandesartan i lizinopril w podobnym stopniu obniżyły ciśnienie tętnicze oraz zmniejszyły mikroalbuminurię. Po 24 tygodniach we wszystkich badanych grupach stwierdzono znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego (średnio o 10/14

mmHg u leczonych kandesartanem, o 11/17 mmHg u leczonych lizinoprilem i o 16/25 mmHg u chorych otrzymujących oba leki) oraz zmniejszenie stosunku albumina/kreatynina w moczu (średnio o 24%, 39% i 50%, odpowiednio w grupie kandesartanu, lizinoprilu i terapii łączonej (Rycina 3, 4) [12].



Rycina 3. Badanie CALM - zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w stosunku do wartości wyjściowych w grupie lizinoprilu, kandesartanu oraz terapii skojarzonej po zakończeniu badania [12]

SBP, *systolic blood pressure* - ciśnienie tętnicze skurczowe  
DBP, *diastolic blood pressure* - ciśnienie tętnicze rozkurczowe



Rycina 4. Badanie CALM - zmiany stosunku albumina/kreatynina w odniesieniu do wartości wyjściowych w grupie lizinoprilu, kandesartanu oraz terapii skojarzonej po zakończeniu badania [12]

Badanie **CALM II** (*Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria II*) miało na celu ocenę leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą. Do badania włączono chorych w wieku

18-75 lat, z nadciśnieniem tętniczym, z wartościami SBP pomiędzy 120-160 mmHg, którzy byli leczeni co najmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania lizinoprilem w dawce 20 mg dziennie [13].

Chorych zrandomizowano do grupy otrzymującej dodatkowo 20 mg lizinoprilu dziennie (razem 40 mg raz dziennie) lub do grupy otrzymującej 20 mg lizinoprilu i 16 mg kandesartanu dziennie. Wizyty kontrolne odbywały się po 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącach. W przypadku nie uzyskania wartości ciśnienia tętniczego < 160/90 mmHg dodawano 2,5 mg bendroflu-metiazydu. Jeżeli po 3-4 tygodniach ciśnienie tętnicze utrzymywało się nadal w podwyższonych wartościach, chorego wyłączano z badania [13].

Różnica w redukcji ciśnienia tętniczego dla 24-godzinnego pomiaru była większa o 3,9 mmHg w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią, ale nie osiągnęła istotności statystycznej ( $p = 0,16$ ). Również nieistotne statystycznie były różnice dla SBP w pomiarze dziennym (5,6 mmHg;  $p = 0,07$ ) i w pomiarze nocnym (2,2 mmHg;  $p = 0,40$ ) [13].

Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie wydzielania albumin w okresie 12-miesięcznym. Średni stosunek stężenia albumin do stężenia kreatyniny w moczu (UACR, *urine albumin creatinine ratio*) wyniósł dla terapii skojarzonej 0,42 mg/ml, zaś dla monoterapii lizinoprilem 0,16 mg/ml ( $p = 0,38$ ). Oba sposoby leczenia były dobrze tolerowane przez chorych, z podobnymi niskimi wskaźnikami działań niepożądanych [13].

Również badanie **VALERIA** (*Valsartan in Combination with Lisinopril in Hypertensive Patients with Microalbuminuria*) miało na celu ocenę terapii skojarzonej inhibitorem enzymu konwertazy angiotensyny (lizinoprilem) i antagonistą receptora angiotensynowego (walsartanem) w porównaniu z monoterapią tymi lekami u chorych z nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią [14].

Grupę badaną stanowiło 133 chorych w wieku 18-75 lat, z nadciśnieniem tętniczym (DBP  $\geq 85$  mmHg i < 110 mmHg) oraz mikroalbuminurią definiowaną jako UACR  $\geq 3,5$  i  $\leq 35,0$  mg/mmol dla kobiet i  $\geq 2,5$  i  $\leq 25,0$  mg/mmol dla mężczyzn. Do badania nie włączano chorych ze schyłkową niewydolnością nerek [14].

Po 2 tygodniach od odstawienia poprzednio stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych chorych zrandomizowano do grupy przyjmującej lizinopril ( $n = 47$ ), walsartan ( $n = 43$ ) lub do grupy leczonej

lizinopilem i walsartanem (n = 43). Przez okres pierwszych 6 tygodni dawki leków zwiększano od dawki 10 do maksymalnej 40 mg dla lizinoprilu i od 80 do 320 mg dla walsartanu. Jeżeli po 6 tygodniach leczenia nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego (< 130/80 mmHg) dołączano do leczenia 12,5-25 mg hydrochlorotiazynu, 5-10 mg amlodipiny lub oba leki. Leczenie kontynuowano do 30 tygodni. Kontrolne pomiary albuminurii wykonywano po 12 i 30 tygodniach leczenia [14].

Po 30 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie UACR o 41% (z 9,6 do 5,7 mg/mmol) w grupie leczonej lizinopilem, o 51% (z 9,1 do 4,5 mg/mmol) w grupie leczonej walsartanem i o 62% (z 9,5 do 3,6 mg/mmol) w grupie terapii skojarzonej. Różnica w redukcji UACR pomiędzy grupą leczoną lizinopilem a grupą przyjmującą lizinopril z walsartanem była istotna statystycznie (p = 0,029). Na zakończenie badania normalizację UACR stwierdzono u 17% chorych w grupie lizinoprilu, u 31% w grupie walsartanu i u 38% chorych w grupie terapii skojarzonej (p = 0,034 dla lizinoprilu vs terapia skojarzona) [14].

Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego pomiędzy grupami były porównywalne i wyniosło średnio w grupach, dla SBP 15,5 mmHg, dla DBP 11,2 mmHg. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego stwierdzono u 25,5% chorych w grupie leczonej lizinopilem, u 26,2% chorych leczonych walsartanem i u 30,0% chorych leczonych obydwoma lekami.

Objawy uboczne obserwowano u 12,85% chorych w grupie leczonej lizinopilem, u 18,6% chorych w grupie leczonej walsartanem i u 25,6% chorych w grupie terapii skojarzonej [14].

### Cukrzyca z powikłaniami nerkowymi i retinopatią

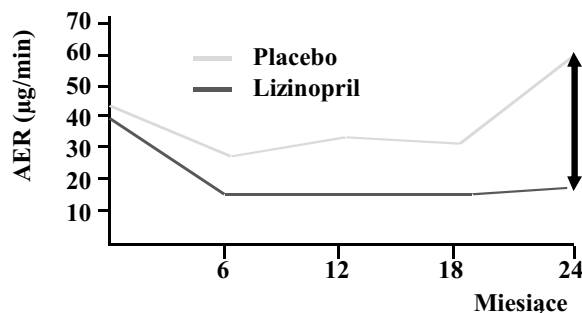
Powikłania nerkowe u osób z cukrzycą zależną od insuliny stanowią istotny problem. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu EUCLID (EURODIAB Controlled trial of Lisinoprilin Insulin-dependent Diabetes) oceniano wpływ lizinoprilu na funkcję nerek u 530 chorych z cukrzycą zależną od insuliny w wieku 20-59 lat z normo- lub mikroalbuminurią. Celem badania było określenie potencjalnego stopnia albuminurii, powyżej którego powinno się rozpoczynać leczenie ACE-I [15].

Chorzy nie byli wcześniej leczeni z powodu nadciśnienia tętniczego. Spoczynkowe ciśnienie skurczowe

nie przekraczało 155 mmHg, a rozkurczowe 90 mmHg. Wskaźnik wydalania albumin z moczem (AER, *albumin excretion rate*) był oceniany na podstawie dwóch całodobowych zbiórek moczu przed włączeniem do badania oraz po 6, 12, 18 i 24 miesiącach [15].

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą lizinoprilu i placebo po włączeniu do badania. Wskaźnik wydalania albumin z moczem wynosił 8 mikrogramów/min w obu grupach, a występowanie albuminurii stwierdzono u 13% osób w grupie placebo i u 17% osób w grupie lizinoprilu. Po 2 latach AER był o 2,2 mikrograma/min niższy w grupie lizinoprilu niż w grupie placebo, zaś różnica procentowa wynosiła 18,8% (95% CI: 2,0-32,7; p = 0,03) [15].

U pacjentów z normoalbuminurią różnica nie była istotna statystycznie i wyniosła 1 mikrogram/min (12,7% [2,9-26,0]; p = 0,1). Jednak w grupie z mikroalbuminurią różnica stanowiła 34,2 mikrogramów/min (49,7% [-14,5- 77,9]; p = 0,1; dla interakcji p = 0,04). Po 2 latach różnica we wskaźniku wydalania albumin z moczem wynosiła 38,5 mikrograma/min u osób z mikroalbuminurią na początku badania (p = 0,001) i 0,23 mikrograma/min u osób normoalbuminurią na początku badania (p = 0,6) (Rycina 5) [15].



Różnica pomiędzy grupami: 38,5 µg/min.; p=0,001

Rycina 5. Badanie EUCLID - różnica pomiędzy grupą lizinoprilu i placebo w zakresie wskaźnika wydalania albumin z moczem u osób z mikroalbuminurią na początku badania [15]

AER, *albumin excretion rate* - wskaźnik wydalania albumin z moczem

Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie epizodów hipoglikemii oraz kontroli metabolicznej ocenianej na podstawie stężenia hemoglobiny glikowanej. Lizinopril spowalniał postęp choroby nerek u pacjentów z cukrzycą zarówno bez albuminu-

rii jak i z albuminurią niewielkiego stopnia. Większą korzyść z leczenia tym lekiem osiągają jednak chorzy z mikroalbuminurią (AER  $\geq$  20 mikrogramów/min) [15].

Retinopatia najczęściej stanowi powikłanie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Prawidłowa kontrola glikemii tylko częściowo hamuje rozwój i postęp retinopatii. W badaniu **Chatuverdiego i wsp.** oceniano wpływ lizinoprilu przez okres 24 miesięcy na retinopatię u chorych w wieku 20-59 lat, z cukrzycą typu 1 bez nadciśnienia tętniczego. Procent pacjentów z retinopatią po włączeniu do badania wynosił 65% (n = 117) w grupie placebo i 59% (n = 103) w grupie lizinoprilu (p = 0,02). Pacjenci leczeni lizinoprilem mieli niższe wartości stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) niż w grupie placebo (6,9% vs 7,3%; p = 0,05). Stwierdzono postęp retinopatii o przynajmniej jeden stopień u 21 (13,2%) ze 159 chorych z grupy lizinoprilu i 39 (23,4%) ze 166 pacjentów z grupy placebo (OR: 0,50; 95% CI: 0,28-0,89; p = 0,02). Leczenie lizinoprilem wiązało się również z zahamowaniem progresji zmian w siatkówce o dwa lub więcej stopnie (0,27 [0,07-1,00]; p = 0,05) i progresji retinopatii proliferacyjnej (0,18 [0,04-0,82]; p = 0,03). Terapia lizinoprilem zmniejszyła występowanie retinopatii u pacjentów z cukrzycą typu 1 bez nadciśnienia tętniczego (0,69 [0,30-1,59]; p = 0,4) [16].

## Niewydolność serca

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym **GISSI 3** (*Effects of Lisinopril and Transdermal Glycerol Trinitrate Singly and Together on 6-week Mortality and Ventricular Function after AMI*) oceniano wpływ lizinoprilu (5 mg dawka początkowa,

następnie 10 mg dziennie), nitrogliceryny (dożylny wlew w ciągu pierwszych 24 godzin, a następnie w postaci przezskórnej w dawce 10 mg dziennie) oraz skojarzonej terapii tymi lekami na przeżycie i funkcję lewej komory u pacjentów po zawale mięśnia sercowego przeżytych w ciągu ostatnich 24 godzin. Leczenie kontynuowano przez 6 tygodni [17].

Terapia lizinoprilem włączonym do leczenia 24 godziny od wystąpienia objawów zawału serca wiązała się z 11% redukcją śmiertelności (OR: 0,88; 95% CI: 0,79-0,99) oraz 7,7% redukcją w zakresie złożonego punktu końcowego pod postacią zgonu i zastoinowej niewydolności lewej komory lub istotnego uszkodzenia lewej komory bez objawów niewydolności serca (0,90 [0,84-0,98]) w porównaniu do grupy kontrolnej [17].

Uszkodzenie lewej komory serca uznawano jako istotne, gdy frakcja wyrzutowa lewej komory była  $\leq$  35% lub 45% lub więcej segmentów miokardium wykazywało upośledzenie kurczliwości w badaniu echokardiograficznym. W Tabeli 2 przedstawiono redukcję liczby zgonów oraz złożonego punktu końcowego w grupie lizinoprilu i w grupie kontrolnej po 6 tygodniach leczenia. Nie obserwowano różnicy pomiędzy grupą lizinoprilu a grupą kontrolną odnośnie wskaźnika akinezy/dyskinezy i zastoinowej niewydolności serca [17].

W tym samym badaniu nitrogliceryna niezależnie nie wykazała żadnego efektu na te same punkty końcowe (0,94 [0,84-1,05] i 0,94 [0,87-1,02]). Skojarzone leczenie lizinoprilem i nitrogliceryną również istotnie zmniejszyło śmiertelność (0,83 [0,70-0,97]) i ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (0,85 [0,76-0,94]) w porównaniu do grupy kontrolnej. Korzyści dotyczyły wszystkich pacjentów włączając kobiety z grupy wysokiego ryzyka, osoby starsze, pacjentów

Tabela 2. Badanie GISSI 3 - redukcja liczby zgonów oraz złożonego punktu końcowego w grupie lizinoprilu i w grupie kontrolnej po 6 tygodniach leczenia [17]

	Lizinopril (n = 9435)	Kontrola (n = 9460)	OR (95% CI)	p
<b>Zgony (%)</b>	597 (6,3)	673 (7,1)	0,88 (0,79-0,99)	0,03
<b>Złożony punkt końcowy (%)</b>	1473 (15,6)	1609 (17)	0,90 (0,84-0,98)	0,009
Zgony	597 (6,3)	673 (7,1)		
Objawowa niewydolność serca	366 (3,9)	354 (3,7)		
LVEF $\leq$ 35%	451 (4,8)	530 (5,3)		
Wskaźnik A/D	59 (0,6)	52 (0,6)		

wskaźnik A/D - wskaźnik akineza/dyskineza

OR - iloraz szans

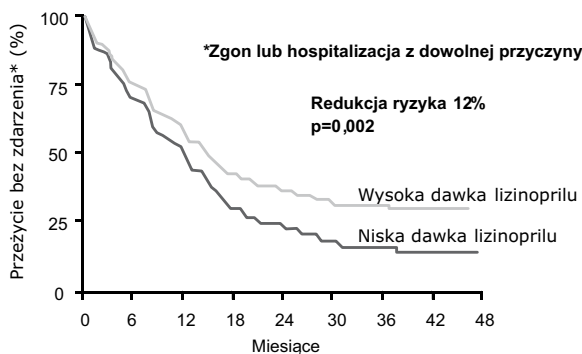
LVEF, *left ventricular ejection fraction* - frakcja wyrzutowa lewej komory



z cukrzycą, z zawałem ściany przedniej i >1 stopnia wg klasyfikacji Killipa-Kimballa.

Po 6 miesiącach wskaźnik występowania złożonego punktu końcowego nadal pozostał niższy niż w grupie kontrolnej pomimo zakończenia terapii lizinoprilem po 6 tygodniach (6,2% redukcja) [17].

W badaniu **ATLAS** (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*) wzięło udział 3164 pacjentów z niewydolnością serca w klasie II-IV wg skali NYHA, z frakcją wyrzutową lewej komory < 30%, leczonych niską dawką lizinoprilu (2,5-5 mg/dobę) bądź dawką wysoką (32,5-35 mg/dobę). Pacjenci włączeni stanowili grupę wysokiego ryzyka ze względu na towarzyszące niewydolności serca: hipotensję, hiponatremię, upośledzoną funkcję nerek, cukrzycę i wiek [18].



Rycina 6. Badanie ATLAS - 12% redukcja ryzyka zgonu lub hospitalizacji w grupie z wysoką dawką lizinoprilu [18]

Po okresie 46 miesięcy obserwacji okazało się, że wysokie dawki lizinoprilu były skuteczniejsze w redukcji ryzyka zgonu lub hospitalizacji (redukcja o 12%;  $p = 0,002$ ) (Rycina 6) oraz zgonu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (redukcja o 15%;  $p < 0,001$ ). Pomimo większego nasilenia objawów niepożądanych w grupie pacjentów leczonych wysokimi

dawkami lizinoprilu (zawroty głowy, niewydolność nerek), to odsetek pacjentów, u których odstawiono lek był taki sam w obu grupach (18%). Tolerancja wysokich dawek lizinoprilu była podobna u pacjentów z i bez cukrzycy w odniesieniu do kaszlu (odpowiednio 12% vs 10%), dysfunkcji nerek (29% vs 22%) i hipotensji (35% vs 32%). Korzyści w grupie chorych z cukrzycą były porównywalne do tych zaobserwowanych u chorych bez cukrzycy [18].

## Podsumowanie

Lizinopril jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym, który stosuje się raz na dobę, przez co jest także korzystny ekonomicznie dla pacjentów. W wielu badaniach, w tym przede wszystkim w próbach ALLHAT i ELVERA potwierdzono skuteczność tego leku w leczeniu nadciśnienia tętniczego. U chorych z niewydolnością serca, również u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, leczenie wysokimi dawkami lizinoprilu jest dobrze tolerowane i przynosi wymierne korzyści pod postacią redukcji zachorowalności i śmiertelności. Badania potwierdziły również korzyści z leczenia tym lekiem pacjentów z cukrzycą oraz jej powikłaniami: nefropatią i retinopatią. Trwają również badania nad potencjalnie nowymi zastosowaniami lizinoprilu, w tym jako leku w profilaktyce migreny czy udaru mózgu.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji  
Kardiologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź

Tel.: (+48 42) 639-30-80

E-mail: mbarylski3@wp.pl

## Piśmiennictwo

1. Vijayaraghavan K, Deedwania P. Renin-angiotensin-aldosterone blockade for cardiovascular disease prevention. *Cardiol Clin* 2011;29:137-56.
2. Januszewicz A, Januszewicz W, Rużyłło W. Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2009.
3. Lancaster SG, Todd PA. Lisinopril. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1988;35:646-69.

4. Terpstra WF, May JF, Smit AJ i wsp. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004;22:1309-16.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A i wsp. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
7. Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S i wsp. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther* 2007;29:279-89.
8. Izzo JL, Weinberg MS, Hainer JW i wsp. Antihypertensive Efficacy of Candesartan-Lisinopril in Combination vs Up-Titration of Lisinopril: The AMAZE Trials. *J Clin Hypertens* 2004;6:485-93.
9. Malacco E, Santonastaso M, Vari NA i wsp. Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril Study. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther* 2004;26:855-65.
10. Potter JF. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009;8:48-56.
11. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2009.
12. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I i wsp. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-44.
13. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST i wsp. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005;28:273-77.
14. Menne J, Farsang C, Deák L i wsp. Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial. *J Hypertens* 2008;26:1860-67.
15. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM i wsp. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998;351:28-31.
16. Chaturvedi N, Sjolie A-K, Stephenson JM i wsp. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998;351:28-31.
17. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115-22.
18. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JG i wsp. Toleration of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. *Arch Intern Med* 2001;161:165-71.