

Lizinopril - praktyczne wskazania do stosowania w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego

Lisinopril - practical indications for use in the treatment of cardiovascular system diseases

Marcin Barylski¹, Małgorzata Górską-Ciebiada²

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny odgrywają niezwykle ważną rolę w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Ich skuteczność wiąże się nie tylko z działaniem hipotensyjnym, ale także z protekcyjnym wpływem na inne ważne dla funkcjonowania organizmu narządy. 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. Artykuł omawia praktyczne wskazania do stosowania jednego z ich przedstawicieli - lizinoprilu. Liczne badania jednoznacznie wykazały korzyść z jego stosowania w nadciśnieniu tętniczym, niewydolności serca, we wczesnej fazie zawału serca oraz u pacjentów z cukrzycą i współistniejącymi powikłaniami ze strony nerek. *Geriatrics 2011; 5: 110-121.*

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

Abstract

Angiotensin-converting enzyme inhibitors play vitally important role in the treatment of cardiovascular diseases. Their effectiveness is not only due to its effect on blood pressure along but also because of additional protective influence on some important organs. 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. The article discusses practical indications for use one of their representative - lisinopril. Numerous 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: 110-121.*

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

Lizinopril - czy wyróżnia się czymś szczególnym?

Ze względu na odmienności farmakokinetyczne inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitory ACE, ACE-I) można podzielić na trzy grupy. Pierwszą z nich tworzy kaptopril i związki mu pokrewne, które są dostępne w postaci czynnej i podlegają dalszym przemianom metabolicznym.

Druga najliczniejsza grupa obejmuje związki dostępne w postaci prekursorów, które ulegają w organizmie metabolizmowi do aktywnych metabolitów. Do grupy tej należą m.in. enalapril, cilazapril, chinapril, benazepril, perindopril i ramipril. Do trzeciej grupy należy lizinopril, którego unikalną cechą jest jego działanie w postaci niezmienionej. 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 [1].

Lizinopril w terapii nadciśnienia tętniczego - kiedy i dla kogo?

Według aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European*

Society of Hypertension), Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), inhibitory konwertazy angiotensyny należą do jednej z 5 głównych grup leków hipotensyjnych (obok antagonistów receptora dla angiotensyny II, diuretyków tiazydowych, β -adrenolityków oraz antagonistów wapnia) o udowodnionym wpływie na

Tabela 1. Czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe oraz choroby uwzględniane w ocenie ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego [2,3]

Czynniki ryzyka	Subkliniczne uszkodzenia narządowe	Choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek	Cukrzyca lub zespół metaboliczny*
Wartości ciśnienia tętniczego	Przerost lewej komory serca w EKG (wskaźnik Sokolov-Lyon > 38 mm, Cornell > 2440 mm*ms) lub w echokardiografii (LVMI: M \geq 125, K \geq 110 g/m ²)	Choroba naczyniowa mózgu (udar, przejściowy napad niedokrwienny)	
Wiek (M > 55. rż., K > 65. rż.)	Kompleks <i>intima-media</i> tętnicy szyjnej > 0,9 mm lub blaszka miażdżycowa	Choroba serca (zawał, choroba wieńcowa, stan po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, niewydolność serca)	
Palenie tytoniu	Nieznacznie podwyższone stężenia kreatyniny: M: 115-133 μ mol/l (1,3-1,5 mg/dl), K: 107-124 μ mol/l (1,2-1,4 mg/dl)	Choroba nerek; białkomocz > 300 mg/24 h, cukrzycowa choroba nerek, niewydolność nerek (stężenie kreatyniny: M: > 133 μ mol/l (> 1,5 mg/dl), K: 124 μ mol/l (> 1,4 mg/dl)	
Zaburzenia lipidowe - TC > 5 mmol/l (190 mg/dl) lub: - LDL-C > 3 mmol/l (115 mg/dl) lub: - HDL-C: M < 1,0 mmol/l (40 mg/dl), K < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) lub: - TG \geq 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	Niska oszacowana filtracja kłębuszkowa (< 60 ml/min) wg wzoru MDRD	Choroba naczyń obwodowych	
Przedwczesne choroby sercowo-naczyniowe w rodzinie (M < 55 rż., K < 65 rż.)	Albuminuria 30-300 mg/24 h lub stosunek albumina/kreatynina: M \geq 22, K \geq 31 mg/g	Zaawansowana retinopatia	
Otyłość brzuszna (obwód pasa: M \geq 94 cm, K \geq 80 cm)	Wskaźnik kostka-ramię < 0,9		
Glukoza na czczo \geq 5,6 mmol/l (\geq 100 mg/dl) lub upośledzona tolerancja glukozy w OGTT			
Ciśnienie tętna > 55 mmHg u osób po 65. rż.			

*Zespół metaboliczny - definicja według *International Diabetes Federation (IDF)* - obecność otyłości brzusznej (zwiększony obwód pasa M \geq 94 cm, K \geq 80 cm) plus co najmniej 2 z poniższych kryteriów: 1. stężenie triglicerydów \geq 1,7 mmol/l (150 mg/dl) lub stosowanie leków zmniejszających ich stężenie; 2. stężenie cholesterolu frakcji HDL: M < 1,0 mmol/l (40 mg/dl), K < 1,3 mmol/l (50 mg/dl) lub stosowanie leków zwiększających jego stężenie; 3. ciśnienie tętnicze \geq 130/85 mmHg lub leczenie nadciśnienia tętniczego; 4. glikemia na czczo \geq 5,6 mmol/l (100 mg/dl) lub stosowanie leków hipoglikemizujących

M, mężczyźni; K, kobiety; TC, cholesterol całkowity; LDL-C, cholesterol frakcji LDL; HDL-C, cholesterol frakcji HDL; TG, triglicerydy

rokowanie, stosowanych w monoterapii lub leczeniu skojarzonym [2,3].

U chorego z nadciśnieniem tętniczym należy oszacować poziom ryzyka, co stanowi podstawę najlepszej strategii leczenia pacjenta i intensywności postępowania terapeutycznego. W Tabeli 1 przedstawiono najczęstsze elementy kliniczne, które należy uwzględnić podczas stratyfikacji ryzyka. Obejmują one czynniki ryzyka (dane demograficzne, antropometryczne, przedwczesne pojawienie się choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie rodzinnym, ciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, stężenia glukozy i lipidów), ocenę uszkodzeń narządowych, a także rozpoznanie cukrzycy i chorób współistniejących [2,3].

W zaleceniach ESH i ESC z 2003 roku podzielono całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe na podstawie schematu zaproponowanego w Zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ISH, *International Society of Hypertension*) z 1999 roku dotyczących nadciśnienia tętniczego, dodając osoby z „prawidłowym” i „wysokim prawidłowym” ciśnieniem tętniczym. Klasyfikację tę zachowano w obecnych zaleceniach ESH i ESC z 2007 roku oraz PTNT z 2011 roku. Kartę ryzyka sercowo-naczyniowego przedstawiono w Tabeli 2. Terminy „niskie”, „umiarkowane”, „wysokie” i „bardzo wysokie” ryzyko określają wg modelu *Framingham* przybliżone ryzyko chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej w kolejnych 10 latach, które wynosi odpowiednio: $\leq 15\%$, $> 15-20\%$,

$20-30\%$ i $> 30\%$. Natomiast według europejskiej skali SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), 10-letnie absolutne ryzyko chorób sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem wynosi przy poszczególnych poziomach ryzyka odpowiednio: $< 4\%$, 4% , $5-8\%$ i $> 8\%$. Termin „dodane” zastosowano, aby podkreślić fakt, że we wszystkich kategoriach ryzyko względne jest wyższe niż przeciętne. Przerwana linia przedstawia wpływ oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego na definicję nadciśnienia tętniczego, jeśli jest ono prawidłowo rozpatrywane jako wartość ciśnienia tętniczego, powyżej której leczenie przynosi więcej korzyści niż szkód [2-5].

Podstawowym celem prowadzonej terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności leczenie nadciśnienia tętniczego powinno prowadzić do obniżenia ciśnienia do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Wynika to z licznych obserwacji wskazujących, że skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, zwłaszcza udaru oraz ostrych incydentów wieńcowych, a także opóźnia progresję choroby nerek. Jednocześnie globalna strategia leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna obejmować skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [3].

W przypadku stwierdzenia nadciśnienia 2. lub 3. stopnia potwierdzonego kilkoma pomiarami,

Tabela 2. Karta ryzyka sercowo-naczyniowego wg ESH i ESC (2007) - stratyfikacja ryzyka w czterech kategoriach [2]

Inne czynniki ryzyka, uszkodzenia narządowe lub choroby	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]				
	Prawidłowe (SBP 120–129 lub DBP 80–84)	Wysokie prawidłowe (SBP 130–139 lub DBP 85–89)	Nadciśnienie stopnia 1. (SBP 140–159 lub DBP 90–99)	Nadciśnienie stopnia 2. (SBP 160–179 lub DBP 100–109)	Nadciśnienie stopnia 3. (SBP ≥ 180 lub DBP ≥ 110)
Brak dodatkowych czynników ryzyka	Ryzyko przeciętne	Ryzyko przeciętne	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane
1–2 czynniki ryzyka	Niskie ryzyko dodane	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane
3 lub więcej czynników ryzyka, zespół metaboliczny, uszkodzenia narządowe lub cukrzyca	Umiarkowane ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane
Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane

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

Tabela 3. Zasady wdrażania leczenia przeciwnadciśnieniowego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz elementów ryzyka sercowo-naczyniowego [3]

Wartość ciśnienia tętniczego (mmHg)	Ciśnienie tętnicze wysokie prawidłowe (130-139/85-89 mmHg)	Nadciśnienie 1. stopnia (140-159/90-99 mmHg)	Nadciśnienie 2. stopnia (160-179/100-109 mmHg)	Nadciśnienie 3. stopnia ($\geq 180/110$ mmHg)
Sytuacja kliniczna	Postępowanie niefarmakologiczne i farmakoterapia hipotensyjna			
Brak czynników ryzyka	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia; po 3 miesiącach, gdy ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg - farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia
1-2 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	
≥ 3 czynniki ryzyka (zespół metaboliczny/cukrzyca/subkliniczne uszkodzenia narządowe)	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego /choroby nerek	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	

*w przypadku ciśnienia tętniczego wysokiego prawidłowego wskazana farmakoterapia lekami o działaniu hipotensyjnym z innych wskazań niż wysokość ciśnienia tętniczego (terapia powikłań sercowych, prewencja sercowo-naczyniowa)

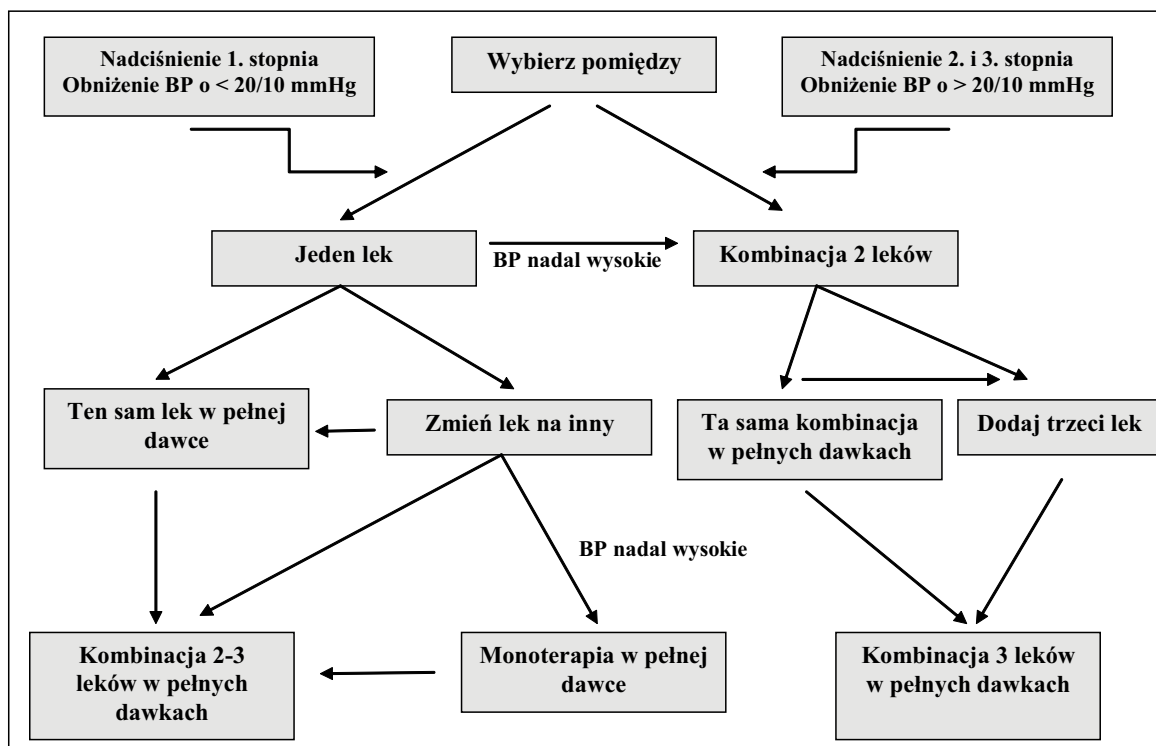
można niezwłocznie wdrożyć leczenie farmakologiczne, a pełną ocenę profilu ryzyka przeprowadzić w następnej kolejności. Przy niższych wartościach ciśnienia należy wdrożyć postępowanie niefarmakologiczne, a decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego powinna zostać podjęta po dokonaniu pełnej stratyfikacji ryzyka pacjenta i ocenie efektów postępowania niefarmakologicznego. W odróżnieniu od lat poprzednich, aktualne zalecenia nie sugerują konieczności rutynowego wdrażania farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym (130-139/85-89 mmHg) i towarzyszącym zespołem metabolicznym, cukrzycą i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca lub udar) [3]. Zasady rozpoczynania terapii przedstawiono w Tabeli 3.

Zalecenia dotyczące ciśnienia docelowego w terapii hipotensyjnej podlegają częstym zmianom w miarę ukazywania się wyników dużych badań klinicznych porównujących korzyści wynikające z dążenia do różnych wartości docelowych ciśnienia tętniczego. Aktualne analizy wskazują, że **optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 140/90 mmHg u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym u chorych z towarzyszącą cukrzycą, chorobą niedokrwienną serca, przebyłym zawałem serca lub udarem.** Ta istotna zmiana u pacjentów z wyso-

kim wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym jest związana między innymi z faktem ujawnienia się w wielu dużych badaniach klinicznych zjawiska krzywej J, czyli relatywnie wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego przy osiągnięciu zbyt niskich docelowych wartości ciśnienia podczas terapii hipotensyjnej. U pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny być osiągnięte szybciej. **U pacjentów po 80. roku życia zaleca się ostrożniejsze obniżenie ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 150 mmHg. Obniżenie ciśnienia poniżej 130/80 mmHg u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym także z towarzyszącą nefropatią jest obecnie dyskusyjne [3].**

Leki pierwszego rzutu można stosować w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym dwulekowym. Na Rycinie 1 przedstawiono algorytm postępowania w terapii nadciśnienia tętniczego, w szczególności decyzji o rozpoczęciu leczenia od monoterapii lub terapii skojarzonej w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego oraz zakładanego spadku ciśnienia tętniczego koniecznego do osiągnięcia ciśnienia docelowego. Monoterapię stosuje się w przypadku nadciśnienia tętniczego 1. stopnia, gdy celem leczenia jest spadek ciśnienia o $< 20/10$ mmHg [3].

Należy pamiętać, że korzyści z leczenia wynikają w głównej mierze z faktu obniżenia ciśnienia tętniczego, dlatego szczególnie w monoterapii preferowane są leki o wysokim wskaźniku T/P (*trough/peak*), które zapewniają lepszą kontrolę ciśnienia przez całą dobę



Rycina 1. Algorytm postępowania w terapii hipertensyjnej [3]
BP (blood pressure) - ciśnienie tętnicze

i pozwalają na dawkowanie raz na dobę jednej tabletki, co poprawia współpracę z chorym [3]. Do takich leków należy niewątpliwie lizinopril. Ma on udokumentowaną w badaniach klinicznych skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego [m.in. badania: **Poldermans i wsp.**, **Pottera i wsp.**, **ELVERA** (*Effects of Amlodipine and Lisinopril on Left Ventricular Mass and Diastolic Function - E/A Ratio*), **AMAZE** (*A Multicenter Trial Using Atacand and Zestril vs Zestril to Evaluate the Effects on Lowering Blood Pressure*), **PREVAIL** (*Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril*)] [6-10].

Podawanie lizinoprilu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powodowało zmniejszenie ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej i stojącej, bez odruchowej tachykardii. Zazwyczaj nie występowało niedociśnienie ortostatyczne, 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 [11].

Nagłe odstawienie lizinoprilu nie powoduje 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 [11].

Lizinopril podawany w zwykle stosowanych jednorazowych dawkach dobowych wynoszących od 20 mg do 80 mg działa 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 [11].

Tabela 4. Preferowane grupy leków pierwszego (I) i drugiego (II) wyboru w zależności od wskazań dodatkowych [3]

Stan kliniczny	Leki preferowane w I i w II rzucie								
	DT	BB	ACa (dhp)	ACa (n-dhp)	ACEI	ARB	AA	DP	MD
Przerost lewej komory serca					I	I			
Przebyty zawał serca		I			I	II	II		
Niewydolność serca	II	I			I	II	II	II	
Choroba niedokrwienna serca		I	II	II	I	II			
Migotanie przedsionków utrwalone		I		I					
Tachyarytmie		I							
Przebyty udar	I				II	I			
Zespół metaboliczny			II	II	I	I			
Cukrzyca	II		II		I	I			
Dna moczanowa						I			
Nadciśnienie u osób w podeszłym wieku	I		I		II	II			
Nadciśnienie u osób po 80 r.ż.	I				II				
Izolowane nadciśnienie skurczowe	I		I		II	II			
Albuminuria/białkomocznica			II	II	I	I			
Przewlekła choroba nerek/cukrzycowa/niecukrzycowa choroba nerek					I	I			
Niewydolność nerek					I	I		II	
Ciąża		II	II	II					I
Zaburzenia potencji		II			I	I			
Astma oskrzelowa/przewlekła obturacyjna choroba płuc			I			I			
Jaskra		I							

I - lek pierwszego wyboru

II - lek drugiego wyboru

DT - diuretyki; BB - beta-adrenolityki; ACa (dhp) - antagoniści wapnia dihydropirydynowi; ACa (n-dhp) - antagoniści wapnia niedihydropirydynowi; ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB - leki blokujące receptor angiotensyny; AA - antagoniści aldosteronu; DP - diuretyki pętłowe; MD - metyldopa

Lizinopril w terapii nadciśnienia tętniczego współistniejącego z innymi schorzeniami

Przyjęta w aktualnych, i poprzednich zaleceniach strategia leczenia farmakologicznego kładzie duży nacisk na jego indywidualizację (Tabela 4). Ważne znaczenie ma wybór terapii pierwszego rzutu, ze względu na potencjalne korzyści pozahipotensyjne w przypadku określonych powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych nadciśnienia tętniczego lub chorób towarzyszących. Lizinopril, będąc przedstawicielem grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę jest lekiem preferowanym w nadciśnieniu tętniczym z uszkodzeniami narządowymi, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, chorobą nerek i w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą.

Metaanalizy sugerują dodatkowe działanie pozahipotensyjne ACE-I w prewencji powikłań sercowych, które może być związane z efektem bradykininowym leków tej grupy [3].

Skuteczność lizinoprilu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą i/lub powikłaniami nerkowymi potwierdzono m.in. w badaniach: **CALM** (*Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria*), **CALM II** (*Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria II*) oraz **VALERIA** (*Valsartan in Combination With Lisinopril in Hypertensive Patients With Microalbuminuria*) [12-14].

Z kolei w badaniu **EUCLID** (*EURODIAB Controlled trial of Lisinoprilin Insulin-dependent Diabetes*) lizinopril spowalniał postęp choroby nerek u pacjentów z cukrzycą zarówno bez albuminurii jak i z albuminurią niewielkiego stopnia [15]. W badaniu **Chatuverdiego i wsp.** leczenie lizinoprilem wiązało się z zahamowaniem progresji zmian w siatkówce i progresji retinopatii pro-

liferacyjnej. Terapia lizinoprilem zmniejszyła również występowanie retinopatii u pacjentów z cukrzycą typu 1 bez nadciśnienia tętniczego [16].

Lizinopril w niewydolności serca

Inhibitory ACE stanowią jedną z najważniejszych grup leków stosowanych od wielu lat w terapii niewydolności serca. Początkowo ich zastosowanie było ograniczone tylko do nadciśnienia tętniczego. Liczne wielośrodkowe i randomizowane badania kliniczne wykazały niepodważalne korzyści ze stosowania inhibitorów ACE w niewydolności serca, rozwijającej się w przebiegu takich schorzeń jak choroba wieńcowa i nadciśnieniowa czy wad zastawkowych serca i kardiomiopatii [17].

Do nadrzędnych celów terapii inhibitorami ACE w niewydolności serca należą [18]:

- poprawa jakości życia,
- zmniejszenie śmiertelności,
- ograniczenie progresji choroby,
- redukcja częstości hospitalizacji.

Z wielu efektów działania inhibitorów ACE należy wyróżnić [19]:

- zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego,
- wpływ na zmniejszenie stężenia angiotensyny II, aldosteronu i noradrenaliny we krwi,
- hamowanie remodelingu lewej komory serca oraz korzystny wpływ na strukturę i czynność tętnic wieńcowych.

Efektom działania inhibitorów ACE jest [20]:

- poprawa wydolności serca,
- ograniczenie nasilenia objawów choroby,
- ograniczenie częstości koniecznych hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca,
- poprawa przeżywalności.

Jednym z kluczowych dla terapii niewydolności serca badań klinicznych było badanie **ATLAS** (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*) porównujące duże (32,5-35 mg/dobę) i małe (2,5-5 mg/dobę) dawki lizinopriłu w grupie 3164 pacjentów z niewydolnością serca w klasie II-IV wg skali NYHA, z frakcją wyrzutową lewej komory < 30%. Wykazało ono istotne zmniejszenie ryzyka zgonu lub hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny o 12% oraz wysoce znamienne zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w okresie od 39 do 58 miesięcy [21].

Inhibitory ACE (w tym lizinopril) są jedną z najważniejszych grup leków stosowanych w farma-

koterapii niewydolności serca. Razem z lekami beta-adrenolitycznymi, antagonistami aldosteronu oraz lekami moczopędnymi stanowią pierwszy wybór w farmakoterapii tego schorzenia. Wskazaniem popartym licznymi obserwacjami chorych jest frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$, niezależnie od występowania objawów klinicznych niewydolności serca - wszyscy chorzy z niewydolnością serca w klasie od I do IV wg NYHA [18, 22, 23]. Bezpieczna terapia inhibitorami ACE jest uwarunkowana zachowaną czynnością nerek oraz prawidłowym stężeniem potasu we krwi.

Do przeciwwskazań stosowania inhibitorów ACE należą:

- obustronne zwężenie tętnic nerkowych, także zwężenie tętnicy nerkowej jednej funkcjonującej lub czynnościowo dominującej nerki,
- ciężka niewydolność nerek ze współczynnikiem GFR poniżej 30 ml/min,
- stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 3,0 mg/dl,
- znaczna hiperkaliemia ze stężeniem potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l.

Inhibitory ACE wykazują działanie nefroprotektoryjne, wywierając korzystny wpływ na czynność kłębuszków nerkowych [24]. Sytuacje kliniczne obejmujące szeroko pojętą przewlekłą niewydolność nerek (przewlekłą chorobę nerek) nie powinny skłaniać nas do nieprzemyślanego wyłączenia inhibitorów ACE z terapii nie tylko niewydolności serca, ale także i innych schorzeń sercowo-naczyniowych wymagających takiego leczenia. Należy pamiętać, że do bezwzględnych przeciwwskazań nie należy też umiarkowana hiperkaliemia oraz bezobjawowe niedociśnienie tętnicze. W odniesieniu do stenozy zastawki aortalnej, wytyczne ESC zalecają stosowanie inhibitorów ACE w przypadku współistnienia wady i niewydolności serca [25]. Do przeciwwskazań zalicza się również: kardiomiopatię przerostową z zawężeniem drogi odpływu lewej komory, koarktację aorty, ciążę i okres karmienia piersią.

Przed rozpoczęciem terapii inhibitorami ACE należy dostosować dawkę leków moczopędnych i antagonistów aldosteronu. Wobec ogromnej terapeutycznej roli tych leków najkorzystniejsze jest odpowiednie zmniejszenie dawki na podstawie obserwowanej odpowiedzi klinicznej chorych - diuretyki wpływają bowiem na obciążenie wstępne i mogą zwiększać ryzyko omdlenia i hipotensji, zaś antagoniści aldosteronu zwiększają ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.

Na początku terapii należy przeprowadzić kontrolę funkcji nerek oraz stężenia elektrolitów w surowicy.

Leczenie inhibitorami ACE (w tym lizinoprilem) rozpoczynamy tak szybko, jak to możliwe, stosując małe dawki (co zapobiega nagłej hipotonii) oraz unikając forsownej diurezy. Po 1-2 tygodniach ponownie kontrolujemy biochemiczną funkcję nerek i oznaczamy stężenie elektrolitów w surowicy. Zwiększenie dawki leku rozważamy po 2-4 tygodniach terapii. U pacjentów hospitalizowanych bądź starannie monitorowanych w warunkach ambulatoryjnych lub z niewydolnością serca łagodnego stopnia dawkę można zwiększać w krótszych odstępach czasu. Ponownie sprawdzamy funkcję nerek i stężenia elektrolitów w surowicy po 1-2 tygodniach od każdego zwiększenia dawki. Dążymy do dawki docelowej potwierdzonej w badaniach klinicznych i maksymalnej tolerowanej przez chorego. Ponownie sprawdzamy stężenie kreatyniny oraz potasu w surowicy kolejno po 1, 3, 6 miesiącach od ustalenia dawki podtrzymującej, a następnie co 6 miesięcy lub po każdej modyfikacji terapii wpływającej na funkcję nerek [18, 22, 23]. Dawkowanie dostępnych inhibitorów ACE (z uwzględnieniem lizinoprilu) od schematu jednej dawki dobowej do, już bardzo rzadko stosowanego, schematu trzech dawek przedstawiono w Tabeli 5 [26].

Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów:

- ze stężeniem kreatyniny w surowicy $> 1,7$ mg/dl,
- z dekompenzacją niewydolności serca lub z zaawansowaną niewydolnością serca (IV klasa wg NYHA),
- z ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mmHg; należy zaznaczyć, że eksperci dopuszczają wartości tętniczego ciśnienia skurczowego w zakresie 80-90 mmHg, określając je jako hipotensja kontrolowana, o ile takie ciśnienie nie jest symptomatyczne [27],
- z hiponatremią < 135 mmol/l i/lub hiperkaliemią $> 5,5$ mmol/l,

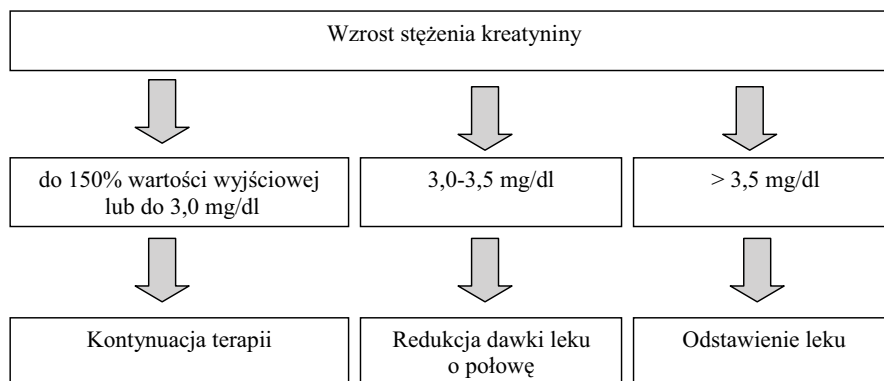
- w podeszłym wieku,
- z nieustaloną etiologią niewydolności serca,
- z wadą zastawkową będącą źródłem niewydolności serca,
- u których stosujemy leczenie skojarzone.

Tabela 5. Dawkowanie zarejestrowanych w niewydolności serca i nadciśnieniu tętniczym inhibitorów ACE [26]

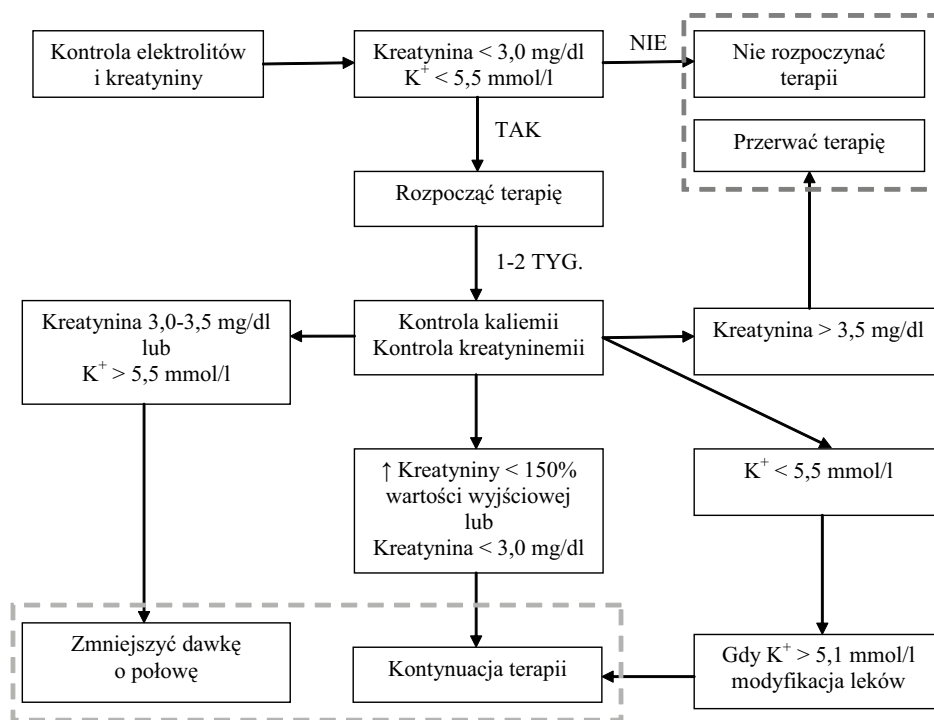
Lek	Liczba dawek na dobę	Zakres dawki dobowej
Perindopril	1 dawka	2,5-10 mg
Lizinopril	1 dawka	2,5-40 mg
Trandolapril	1 dawka	0,5-4 mg
Cilazapril	1 dawka	0,5-5 mg
Fozinopril	1 dawka	10-20 mg
Ramipril	1 - 2 dawki	1,25 -10 mg
Chinalapril	1 - 2 dawki	2,5-20 mg
Benazepril	1 - 2 dawki	10-40 mg
Enalapril	2 dawki	2,5-20 mg
Kaptopril	3 dawki	6,25-100 mg

Należy podkreślić, że zbyt pochopne odstawienie tak istotnego dla niewydolności serca leku jest nieuzasadnione. Najkorzystniejsza jest modyfikacja dawki leku po eliminacji przyczyn stwierdzanych nieprawidłowości.

Pogorszenie funkcji nerek oraz ostra niewydolność nerek. Inhibitory ACE wykazują właściwości nefroprotektoryjne. Jednak należy zauważyć, iż w trakcie leczenia inhibitorami ACE czynność nerek może się pogorszyć. Nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny nie stanowi podstawy do zmiany terapii. Dopuszcza się stężenie kreatyniny do 150% wartości wyjściowej lub do 3,0 mg/dl. Wartość stężenia kreatyniny w przedziale 3,0-3,5 mg/dl wymusza na nas



Rycina 2. Algorytm postępowania przy interpretacji wartości stężenia kreatyniny w surowicy krwi



Rycina 3. Schemat dostosowania dawki inhibitora ACE w zależności od wartości stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi

modyfikację dawki leku, zaś zwiększenie stężenia kreatyniny powyżej 3,5 mg/dl obliguje do odstawienia inhibitora ACE (Rycina 2).

Hiperkaliemia występuje u ok. 10% pacjentów leczonych inhibitorami ACE, najczęściej w podeszłym wieku, z przewlekłą niewydolnością nerek, w trakcie terapii innymi lekami, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (spironolakton, eplerenon, antagoniści receptora angiotensynowego, suplementy potasu, niesteroidowe leki przeciwzapalne, digoksyna). Dopuszczalna jest kaliemia do 5,5 mmol/l, gdy stężenie potasu w surowicy zwiększy się powyżej tej wartości należy zmniejszyć dawkę leku o połowę. Na Rycinie 3 przedstawiono algorytm kontroli laboratoryjnej w trakcie rozpoczynania terapii inhibitorem ACE i przy każdej modyfikacji dawkowania.

Należy pamiętać, że bezobjawowa hipotonia nie wymaga leczenia. Występuje zwykle u chorych z hipowolemią i dużym stężeniem osoczym reniny. Należy w tej sytuacji zmniejszyć dawki diuretyków i innych leków hipotensyjnych takich jak beta-adrenolityki czy antagoniści aldosteronu. Kaszel występuje średnio u 5-35% pacjentów leczonych inhibitorami ACE, częściej u kobiet i u chorych ze schorzeniami układu

oddechowego. Jego ujawnienie się nie zależy od dawki leku, a pojawia się on w czasie od 1 tygodnia do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia i mija po 35 dniach po odstawieniu leku [28]. Pojawienie się kaszlu często skłania do szybkiego odstawienia leku lub zastąpienia go lekiem z grupy antagonistów receptora angiotensynowego. Nie należy jednak przerywać pochylnie terapii, gdyż przyczyna problemu może leżeć w zaostrzeniu niewydolności serca czy w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, swym zasięgiem obejmującej nawet 30% pacjentów z dysfunkcją lewej komory [29].

Lizinopril jako składowa optymalnego leczenia farmakologicznego w stabilnej dławicy piersiowej

W strategii leczenia zachowawczego stabilnej dławicy piersiowej dążymy do uzyskania dwóch zasadniczych celów terapeutycznych - poprawy jakości życia oraz rokowania. Skala problemu jest niebagatelna, ponieważ stabilna dławica piersiowa od lat jest najczęściej leczonym schorzeniem w praktyce kardiologicznej [30]. Jak trudno jest poprawić rokowanie w stabilnej chorobie wieńcowej poprzez typowe leczenie przeciw-

dławicowe i przeciwniedokrwienne, najlepiej wiedzą kardiologowie i interniści. Pomimo istotnej skuteczności tak bardzo obiecującej przeszskórnej rewaskularyzacji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) w poprawie jakości życia, ograniczeniu częstości dławicy i poprawie ukrwienia, nie udaje się wyraźnie wykazać zmniejszenia umieralności po wykonaniu PCI w stabilnej chorobie wieńcowej w porównaniu z optymalną terapią farmakologiczną.

Jak wykazało badanie **COURAGE** (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Guideline-driven drug Evaluation*) lizinopril wpisuje się doskonale w schemat optymalnej farmakoterapii stabilnej dławicy piersiowej [31].

W badaniu tym próbowano odpowiedzieć na pytanie, czy u osób ze stabilną i udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową wykonanie przeszskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) w połączeniu z intensywną farmakoterapią i odpowiednimi zmianami stylu życia zmniejsza ryzyko incydentów wieńcowych, w porównaniu z samym optymalnym leczeniem zachowawczym. Wszyscy chorzy jednocześnie otrzymywali lizinopril, a w przypadku jego nietolerancji losartan. Ponadto otrzymywali: leczenie przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy i/lub kłopidogrel); leczenie przeciwniedokrwienne (metoprolol w postaci o przedłużonym uwalnianiu, amlodipinę, monoazotan izosorbidu, pojedynczo lub w skojarzeniu); intensywne leczenie hipolipemizujące (simwastatyna w monoterapii lub w połączeniu z ezetimibem) z docelowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL 60-85 mg/dl [31].

Po 4,6-letniej obserwacji nie odnotowano istotnych różnic w zakresie głównego punktu końcowego, jakim był zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub zawał serca niezakończony zgonem, między grupą optymalnie leczoną zachowawczo a grupą chorych poddanych angioplastyce wieńcowej. Udowodniono tym samym korzyści płynące ze zmiany stylu życia (zaprzestanie palenia tytoniu, zmiana diety, regularny wysiłek fizyczny) oraz wdrożenia odpowiedniego leczenia farmakologicznego [31].

Mechanizm korzystnego działania inhibitorów ACE wynika przede wszystkim z wielopoziomowego funkcjonowania układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Wskutek zahamowania niekorzystnych

efektów działania angiotensyny II i układu RAA wpływają korzystnie na przebudowę i przerost lewej komory, działają antyarytmicznie i stabilizująco na blaszkę miażdżycową. Inhibitory ACE odgrywają szczególną rolę w leczeniu chorych ze stabilną dławicą piersiową, obciążonych nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, po zawale mięśnia sercowego oraz z dysfunkcją lewej komory (klasa I zaleceń) [30].

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 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. Lizinopril może także stanowić składową optymalnego leczenia farmakologicznego chorych ze stabilną dławicą piersiową. Badania potwierdziły również korzyści z leczenia tym lekiem pacjentów z cukrzycą oraz jej powikłaniami: nefropatią i retinopatią.

Szerokie wskazania do stosowania lizinoprilu 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.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
Kardiologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź
☎ (+48 42) 639-30-80
✉ mbarylski3@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Januszewicz A, Januszewicz W, Rużyłło W. Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2009.
2. 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.
3. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011;15:55-82.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
5. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
6. 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.
7. Potter JF. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009;8:48-56.
8. Terpstra WF, May JE, 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
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. Jakubowski P, Drożdż J. Inhibitory konwertazy angiotensyny w niewydolności serca. *Terapia* 2011;3:24-27.
18. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
19. Ferrari R, Guardigli G, Ceconi C. Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010;4:331-39.
20. Cohn JN. ACE inhibitors in non-ischaemic heart failure: results from the MEGA trials. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl O):133-36.
21. 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.
22. Szczeklik A, Tendera M. *Kardiologia*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2010.
23. Pruszczyk P, Hryniewiecki T, Drożdż J. *Kardiologia*. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2010.
24. Bernadet-Monrozies P, Rostaing L, Kamar N, Durand D. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of chronic renal failure. *Presse Med* 2002;31:1714-20.
25. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J i wsp.; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2007;28:230-68.
26. Indeks leków. Nazwy międzynarodowe. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2010.
27. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs* 2007;7:1053-76.

28. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):169-73.
29. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:171-80.
30. Fox K, Garcia MA, Ardissino D i wsp. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
31. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK i wsp. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *New Engl J Med* 2007;356:1503-16.