

A LISINOPRILLEL KAPCSOLATOS EVIDENCIÁK ÖSSZEFOGLALÁSA

**Páll Dénes dr.,
Barta Kitti dr.,
Paragh György dr.,
Katona Éva dr.**

*Debreceni Egyetem OEC,
I. Belgyógyászati Klinika,
Debrecen*



A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

Évtizedek óta ismert a lisinopril tartós és egyenletes vérnyomáscsökkentő hatása, amely napi egyszeri alkalmazást tesz szükségessé. Speciális populációban is bizonyított effektivitása. Az erős szöveti hatás a célszervkárosodások befolyásolása szempontjából jelentős. Bizonyított a balkamra-hipertrófiát mérséklő hatása, illetve a nefropátia és a retinopátia progressziója szempontjából is kedvező. Mindezek mellett szívinfarktust követően és szívelégtelenségben történő alkalmazása is egyértelmű evidenciákon alapul.

A lisinopril az egyik legerősebb szöveti hatású ACE-gátló, amely a célszervkárosodások szempontjából jelentős. Két vizsgálat is igazolta, hogy a vérnyomás mérséklése mellett a balkamra-hipertrófiát is képes csökkenteni. Súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeken is igazolták a kedvező hatását: különösen a nagy dózissal kapcsolatos eredmények voltak kedvezőek. A szívinfarktust elszenvedett betegek lisinopril kezelése már 6 hetes kezelés kapcsán mortalitás javulást eredményezett, amely hatás tartósan is fennállt. Az 1-es típusú diabéteszes betegeknek adott lisinopril csökkentette mind a nefropátia, mind a retinopátia progresszióját. A 2-es típusú diabéteszben szenvedőknél bizonyítást nyert a mikroalbuminuriát csökkentő, a vesebetegség progresszióját mérséklő hatás, amit a hazai multicentrikus vizsgálat is megerősített.

A primer hipertónia patomechanizmusában a renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer (RAAS) fokozott aktivitása kiemelkedő jelentőséggel bír. Ugyanakkor az is ismert, hogy a szöveti RAAS túlműködése is kedvezőtlen hatású, mivel célszervkárosodások kialakulásához vezet. Az elmúlt évtizedekben bizonyítást nyert, hogy a RAAS tevékenységének a gátlása – akár angiotenzin konvertáló enzim gátlókkal (ACE-gátló), akár angiotenzin-receptor-blokkolókkal (ARB) – kedvező hatású. A folyamat középpontjában az angiotenzin-II áll, amely a szervezet egyik potensebb vazokonstriktor (és

ezáltal vérnyomásemelő) anyaga. Az ACE-gátlók az angiotenzin-I angiotenzin-II átalakulást gátolják, jelentősen csökkentik a képződő angiotenzin-II mennyiségét, míg az ARB-k receptorális szinten akadályozzák az egyébként jelentős mennyiségű angiotenzin-II hatásának az érvényesülését. A keringő RAAS gátlása vérnyomáscsökkenést eredményez, míg a szöveti aktivitás mérséklése a célszervkárosodások megelőzése vagy kedvező befolyásolása szempontjából jelentős.

Elsőként 1977-ben sikerült *Ondettinek* a captopril szintetizálni (1). A következő években az ACE-gátlók igazi sikertörténetet futottak be: régóta közel sem „csak” vérnyomáscsökkentő gyógyszerekként tekintünk rájuk. A számos napvilágot látott vizsgálat evidenciái az indikáció folyamatos bővüléséhez vezettek. Mindazok mellett, hogy az ACE-gátlók a magasvérnyomás-betegség kezelésében a legszélesebb körben alkalmazott készítmények, a rendelkezésre álló kedvező adatok alapján az aktuális európai (2) és hazai (3) ajánlás javasolja alkalmazásukat szívelégtelenségben, balkamradiszfunkció esetén, szívizominfarktus utáni állapotban, veseérintettség esetén (mind diabéteszes, mind nem-diabéteszes nefropátia esetén), balkamra-hipertrófiában, carotis ateroszklerózisban, és proteinuria, illetve mikroalbuminuria észlelésekor is. A legújabb ajánlás metabolikus szindrómában, és pitvarfibrillációt követően a szinuszritmus fenntartása érdek-



ben is ajánlja az ACE-gátlók alkalmazását. A hazai palettán több mint 10 ACE-gátló molekula áll rendelkezésünkre. Jelen összefoglaló a lisinoprillel kapcsolatos legfontosabb nemzetközi és hazai eredményeket igyekszik összefoglalni.

A LISINOPRIL

Két évtizede ismert, hogy a naponta egy alkalommal adott lisinopril tartós és egyenletes vérnyomáscsökkenést eredményez mind a nappali, mind az éjszakai órákban (4). Az egyenletes tenziócsökkentést jellemző paraméter az ún. simasági (smoothness) index. Értéke lisinopril esetén kedvezőbb, mint bisoprolol vagy lacidipin vonatkozásában (5). A kedvező vérnyomáscsökkentő hatás mellett az egyik erősebb szöveti ACE-gátló, amely a célszervkárosodások kedvező befolyásolását vetíti előre. A lisinoprillel kapcsolatos nemzetközi tanulmányokat és hazai vizsgálatot az alkalmazási terület alapján csoportosítottuk (1. táblázat).

HIPERTÓNIA

ALLHAT

Az ALLHAT-vizsgálatban (The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) több mint 42.000, 55 év feletti hipertóniás, legalább egy további rizikófaktorral bíró beteget követtek átlagosan közel 5 évig (6). A lisinopril, illetve az amlodipin hatását hasonlították össze a konvencionális kezeléssel (klortalidon). A lisinoprilt szedő betegek vérnyomása szignifikánsan, a többi vizsgálati szerhez közel hasonló mértékben csökkent, illetve a primer végpont (fatális koronáriabetegség és nem-fatális szívizominfarktus) vonatkozásában is hasonlóan bizonyult.

STOP-2

Több mint 6500, 70 év feletti hipertóniás betegen tanulmányozta a STOP-2-vizsgálat (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2) a hagyományos kezelés (diuretikum, béta-blokkoló) és a korszerű terápia – ACE-gátló, kalciumantagonista (CAA) – hatékonyságát

(7). Mindkét csoportban szignifikáns mértékű vérnyomáscsökkenést észleltek, és a kardio- és cerebrovaszkuláris események száma sem különbözött a két csoportban. Az eredmények egyértelműen kedvezőbbek voltak a STOP-vizsgálat placeboágában észleltekénél. A vizsgálat azt is megállapította, hogy ACE-gátló (lisinopril vagy enalapril) mellett kevesebb szívégtelenség alakult ki, mint CAA mellett.

TROPHY

Obez hipertóniás betegeken a TROPHY-vizsgálat (Treatment in Obese Patients with Hypertension) bizonyította a lisinopril hidroklorotiaziddal megegyező vérnyomáscsökkentő hatékonyságát (8). Megemlítendő, hogy a kaukázusiak jobban reagáltak a lisinoprillel.

SAMPLE

A SAMPLE-tanulmány (Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation) hipertóniás és balkamra-hipertrófiás betegein 1 éves lisinopril kezelés hatására ambuláns vérnyomás-monitorozással szignifikáns vérnyomáscsökkenést, illetve a bal kamrai izomtömeg index mérséklődését észlelték (9). Minél nagyobb volt a vizsgálat kezdetén a balkamra-hipertrófia mértéke, annál kifejezettebb csökkenést tapasztaltak.

ELVERA

Az ELVERA-study (Effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function) hasonló beteganyagban 2 éves lisinopril kezelés során hasonló eredményt észlelt (10). A kedvező vérnyomáscsökkenés mellett a balkamra-hipertrófia mértéke a második évben tovább mérséklődött.

SZÍVELÉGTELENSÉG

ATLAS

Több mint 3000, súlyos szívelégtelenségben szenvedő (ejekciós frakció <30%) beteget vettek be az ATLAS-tanulmányba (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival Study) (11). A vizsgálat célkitűzése az alacsony (2,5-5 mg/nap) és a magas (32,5-35 mg/nap) dózisu lisinopril hatásának az összehasonlítása volt.

A kombinált primer végpontnak a halált, vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció együttesét tekintették. Az átlagosan közel 4 éves utánkövetés bizonyította a nagyobb dózis kedvezőbb hatását: a végpontot el nem érők aránya a 32,5-35 mg rendszeres szedése esetén szignifikánsan magasabb volt.

1. táblázat:
A lisinoprillel kapcsolatos vizsgálatok csoportosítása az indikáció alapján

- **Hipertónia:** ALLHAT, STOP-2, TROPHY, SAMPLE, ELVERA
- **Szívelégtelenség:** ATLAS
- **Szívinfarktus utáni állapot:** GISSI-3
- **Diabéteszes nefropátia:** EUCLID, BRILLIANT, CALM, LAURA





SZÍVINFARKTUS UTÁNI ÁLLAPOT

GISSI-3

A lisinoprillel kapcsolatos első mérföldkő tanulmány az 1994-ben megjelent GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto) volt, amely közel húszezer, miokardiális infarktust elszenvedett betegen, a panaszok jelentkezését követően 24 órán belül kezdte meg a lisinopril alkalmazását a betegek egyik felénél (12). Már a hathetes halálozási adatok kedvezőbbek voltak lisinopril esetén: a mortalitás rizikója 11%-kal csökkent, amely 1000 kezelt betegből 8 megmentését jelentette. A hat hónapos adatok szintén szignifikáns mortalitáscsökkenésről számoltak be, a lisinopril terápiában nem részesült betegekhez képest. Különösen kedvező eredményt észleltek a diabéteszesek esetén, míg hasonló mortalitáscsökkenést észleltek a további, magas rizikójú alcsoportokban (idős betegek, elsőfali szívinfarktuson átesettek, nők). A több mint tízezer normotóniás betegnél is jelentősen csökkentette a lisinopril a mortalitást, mindössze az aktuálisan alacsony vérnyomással bíró, egyébként hipertóniás betegeknél kerülendő az alkalmazásuk.

DIABÉTESZES NEFROPÁTIA

EUCLID

Az 1997-ben megjelent, 530, 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő normotenzív beteget két évig követő EUCLID-vizsgálat (Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes) óta ismert, hogy a lisinopril a vesebetegség progresszióját gátolja, amely különösen kifejezett volt a mikroalbuminuriás (MAU) alcsoport esetén (13). Szintén e vizsgálat bizonyította, hogy a lisinopril a retinopátia progressziójának az esélyét közel 50%-kal képes csökkenteni (14).

BRILLIANT

A BRILLIANT-vizsgálat (Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril

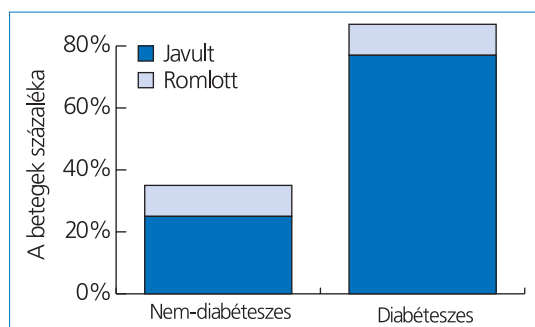
and Nifedipine Trial) 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő, enyhe nefropátiás betegeken hasonlította össze a lisinopril és a retard nifedipin vérnyomáscsökkentő, illetve mikroalbuminuriát befolyásoló hatását (15). A tenzió változásának mértéke a két csoportban nem különbözött, ugyanakkor a MAU szignifikánsan kifejezettebben csökkent a lisinopril hatására, mint tartós hatású nifedipin alkalmazása esetén.

CALM

Szintén 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő hipertóniás, mikroalbuminuriás betegeket vontak be a CALM-tanulmányba (The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study) (16). A közel 200 beteg 12 hetes követe-se során a két monoterápia esetén azonos vérnyomáscsökkenést és MAU mérséklődést észleltek.

LAURA

A lisinoprillel kapcsolatos hazai multicentrikus vizsgálatba több mint 600 hipertóniás beteget vontak be *Ábrahám és munkatársai* (17). A LAURA-vizsgálatban (Lisopress kezelés hatása az ambuláns vérnyomásra és a vizelet mikroalbumin ürítésre essentialis hipertóniás és diabéteszes betegek körében) a vérnyomás és a mikroalbumin ürítés változását elemezték 3, illetve 12 hónapos kezelés során. Külön elemezték a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő 359 beteg paramétereit. A vizsgálat kezdetekor a diabéteszes hipertóniások 82%-ánál, míg a normális szénhidrát-anyagcseréjű magasvérnyomás-betegségben szenvedők 51%-ánál észleltek mikroalbuminuriát. A diabétesz fennállásától függetlenül hasonló mértékű és szignifikáns vérnyomáscsökkenést észleltek mindkét csoportban. A vizsgálat végén mindkét csoportban a MAU gyakoriságának csökkenését tapasztalták: a diabéteszes és hipertóniás betegeknél 49%-ban, illetve cukorbetegség hiányában 37%-ban volt kimutatható. A változás mértéke is nagyobb volt a diabéteszben szenvedők esetén (1. ábra).



1. ábra:
A mikroalbuminuria változása a 12 hetes lisinopril kezelés hatására

ÖSSZEFOGLALÁS

Jól ismert tény, hogy az ACE-gátló lisinopril hatékonyan és biztonságosan alkalmazható a hipertónia kezelésében. Bizonyított a tartós és egyenletes vérnyomáscsökkentő hatása, amely napi egyszeri alkalmazást tesz lehetővé. Vizsgálatok bizonyították, hogy speciális populációkban – mind elhízott, mind idős betegeken





– is hatékonyan alkalmazható. A lisinopril az egyik legerősebb szöveti hatású ACE-gátló, amely a célszervkárosodások szempontjából jelentős. Két vizsgálat is igazolta, hogy a vérnyomás mérséklése mellett a balkamra-hipertrofiát is képes csökkenteni. Súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeken is igazolták a kedvező hatását: különösen a nagy dózissal kapcsolatos eredmények voltak kedvezőek. A szívinfarktust elszenvedett betegek lisinopril kezelése már 6 hetes kezelés kapcsán mortali-

tás javulást eredményezett, amely hatás tartósan is fennállt. Az 1-es típusú diabéteszes betegeknek adott lisinopril csökkentette mind a nefropátia, mind a retinopátia progresszióját. A 2-es típusú diabéteszben szenvedőknél bizonyítást nyert a mikroalbuminuriát csökkentő, a vesebetegség progresszióját mérséklő hatás, amelyet a hazai multicentrikus vizsgálat is megerősített. Fentiek alapján a lisinopril széles körű alkalmazása nagyszámú beteg számára biztosít jelentős előnyt.

IRODALOM

- Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1997; 196: 441–444.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
- Magyar Hypertonia Társaság (Ed. Kiss I.) A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Kardiológiai Útmutató* 2008; 108–205.
- Herpin D, Conte D. Assessment of the antihypertensive effect of lisinopril using 24-hour ambulatory monitoring. *J Hum Hypertens* 1989; 3 (S1): 11–15.
- Mallion JM, Siché JP, Baguet JP, et al. Various approaches to evaluating the kinetics and efficacy of three antihypertensive drugs in terms of variations in blood pressure and heart rate. *Blood Press Monit* 1998; 3: 189–194.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
- Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, et al. STOP-Hypertension 2: a prospective intervention trial of “newer” versus “older” treatment alternatives in old patients with hypertension. *Blood Press* 1993; 2: 136–141.
- Reisin E, Weir MR, Falkner B, et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension* 1997; 30: 140–145.
- Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. Circulation* 1997; 95: 1464–1470.
- Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19: 303–309.
- 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: 2312–2318.
- 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: 1115–1122.
- Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ et al. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. *EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM. Diabetes* 1998; 47: 507–511.
- Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. 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.
- Abbott KC, Bakris GL. Treatment of the diabetic patient: focus on cardiovascular and renal risk reduction. *Prog Brain Res* 2002; 139: 289–298.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. 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: 1440–1444.
- Ábrahám Gy, Boda K, Légrády P, et al. 12 hónapos Lisopress kezelés hatása az Ambuláns vérnyomásra és a vizelet microalbUmin ürítésre esszenciális hypeRtoniás és diAbeteses betegek körében. *A LAURA vizsgálat. Tényeken Alapuló Orvoslás* 2005; 1A: 3–12.

