

## A lisinopril az evidenciák fényében

Páll Dénes dr.

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

*A felnőtt populáció 20-25%-át érintő hipertónia rendkívül súlyos népegészségügyi probléma, de a legfejlettebb országokban is csak a magasvérnyomás-betegségben szenvedők alig negyedének optimálisan kontrollált a vérnyomása. Az elmúlt évtizedben a hipertónia kezelésének céljai megváltoztak. Ma már a vérnyomás számszerű csökkentése valamennyi készítménytől elvárt alapkövetelmény, a hangsúly a biztonságos alkalmazhatóság mellett a mortalitás és a morbiditás csökkentésére, az életminőség javítására irányul. Fentiek alapján a terápia megválasztásánál kiemelkedő jelentőséggel bír, hogy az adott hatóanyag hogyan képes befolyásolni a célszervkárosodások kialakulását és azok progresszióját, illetve, hogy milyen vizsgálatokban tanulmányozták az adott hatást. Az utóbbi években az ACE-gátlók alkalmazása hazánkban is igen széles körben elterjedt. Az indikációs területük folyamatosan bővült, jelenleg 9 hatóanyag áll hazánkban rendelkezésünkre. Az egyik legtöbbet tanulmányozott molekulával, a lisinoprillel szerzett tapasztalatokat, a bizonyító erejű vizsgálatok eredményeit foglalom össze az alábbiakban.*

### Nemzetközi vizsgálatok

#### GISSI-3 vizsgálat

A lisinoprillel kapcsolatos első mérföldkő tanulmány az 1994-ben megjelent GISSI-3 volt, amely közel húszezer, miokardiális infarktust elszenvedett betegen, a panaszok jelentkezését követően 24 órán belül kezdte meg a lisinopril alkalmazását. Mind a hat hetes, mind a hathónapos adatok 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, anterior infarktuson átesettek, nők). A több mint tízezer normotenzív betegnél is jelentősen csökkentette a lisinopril a mortalitást, mindössze az aktuálisan alacsony vérnyomással bíró, egyébként hipertóniában szenvedőknél kerülendő az alkalmazása.

#### EUCLID vizsgálat

Az 1997-ben megjelent 530, 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő normotenzív beteget két évig követő EUCLID vizsgálat óta ismert, hogy a lisinopril a vesebetegség progresszióját gátolta, amely különösen kifejezett volt a mikroalbuminuriás alcsoport esetén. Szintén az EUCLID vizsgálat eredménye, hogy a lisinopril a retinopathia progressziójának esélyét közel 50%-kal csökkentette.

#### TROPHY vizsgálat

A TROPHY tanulmány 232 obes betegen, 12 hetes követés során a teljes vizsgálati populáció esetén a lisinoprilt a hidroklorotiaziddal azonos hatékonysá-

gúnak észlelte. Ezen ekvivalens hatás abból adódott, hogy míg a kaukázusiak szignifikánsan jobban reagáltak a lisinoprille, addig a feketéknél számottevő hatást csak a tiazid mellett észleltek.

#### SAMPLE vizsgálat

A szintén 1997-ben közölt SAMPLE tanulmányban egy éves lisinopril terápia mellett szignifikáns balkamra-tömeg index csökkenést észleltek korábban kezeletlen enyhe-középsúlyos hipertóniásokon. Minél nagyobb volt a vizsgálat kezdetén a balkamra-hipertrofia mértéke, annál kifejezettebb csökkenést tapasztaltak.

#### ELVERA vizsgálat

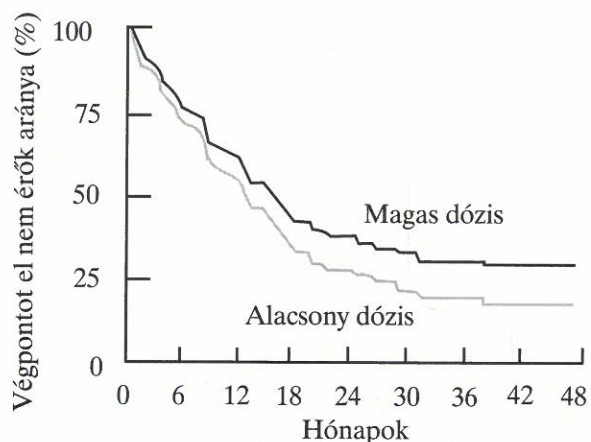
A 60 év feletti hipertóniás betegek esetén az ELVERA tanulmány igazolta lisinopril alkalmazása mellett a balkamra-izomtömeg csökkenését, és a diasztolés funkció javulását.

A SAMPLE vizsgálat során végzett ambuláns vérnyomás-monitorozásokból levont fontos tapasztalat, hogy az ún. smoothness index jobban korrelál a balkamra-hipertrofia mértékének változásával, mint a maradék-/csúcshatás és a diurnális index.

#### STOP-2

Az 1999-ben napvilágot látott STOP-2 vizsgálatban több mint 6500, 70 év feletti hipertóniáson hasonlították össze a konvencionális kezelést (diuretikum, béta-blokkoló) és az újabb terápia (CCB és ACE-gátló) hatását.

A két csoport között sem a vérnyomáscsökkentés mértékében, sem a fatális és a nem-fatális kimenetelű kardio- és cerebrovaszkuláris történések számában nem volt különbség.



1. ábra: Kombinált végpont az ATLAS vizsgálatban. Mortalitás: -8%, ( $p=0,128$ ), hospitalizáció: -24%, ( $p=0,002$ ) (6)

#### ATLAS tanulmány

Ugyanabban az évben közzétették az ATLAS vizsgálat eredményét, amely több mint 3000 NYHA II-IV. stádiumú, 30% alatti ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelen beteget vizsgált.

A 4 éves követés során, az alacsony dózisu lisinopril kezeléshez (2,5-5 mg/nap) képest nagy adag alkalmazása (32,5-35 mg/nap) a kombinált végpontot (mortalitás és hospitalizáció) szignifikánsan csökkentette (1. ábra).

#### CALM tanulmány

A CALM tanulmányban 2-es típusú diabéteszes, hipertóniás és mikroalbuminuriás betegeknek adtak lisinopril, vagy candesartant, illetve a kettő kombinációját. A 200 beteg követése során mindkét monoterápia esetén hatékonyan csökkent a vérnyomás és a mikroalbuminuria mértéke. A legkedvezőbb eredményt a két szer együttes alkalmazása esetén észlelték.

#### ALLHAT vizsgálat

Felfokozott várakozás előzte meg az ez ideig legnagyobb befejezett hipertónia tanulmány, az ALLHAT eredményeinek megjelenését. A több mint 33.000, 55 év feletti hipertóniás, egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorral is bíró beteget, átlagosan közel 5 évig követő tanulmány kissé váratlan eredményt hozott. A primer végpont (fatális koronáriabetegség és nem halálos miokardiális infarktus) vonatkozásában a teljes populációban a lisinopril és a klórtalidon között nem volt különbség, míg – a feketék adatainak elemzése nélkül – a lisinopril 6%-kal, nem szignifikáns módon kedvezőbbnek bizonyult. A szekunder végpontok eredményeit rassz szerinti bontásban elemezve a fehérek mortalitása lisinopril alkalmazása mellett tendenciaszerűen 3%-kal volt alacsonyabb a klórtalidonhoz képest, míg a stroke kérdésében teljes mértékben megegyezett. Ugyanakkor megemlítenőd, hogy a szívelégtelenség szempontjából a diuretikum szignifikánsan kedvezőbb volt, mint az ACE-gátló.

■ GISSI-3	■ Hipertónia
■ BRILLIANT →	– balkamra-hipertrófia
■ EUCLID	– nephropathia
■ TROPHY	– idősek
■ SAMPLE →	– nők
■ ELVERA	– obesitas
■ STOP-2	■ Szívelégtelenség
■ ATLAS	■ Miokardiális infarktus után
■ CALM →	■ Diabétes nephropathia
■ ALLHAT	– diabétes retinopathia

2. ábra: Lisinopril az evidenciák fényében

#### Következtetések

Fenti vizsgálatok alapján a lisinopril hatékonyan és biztonságosan alkalmazható a hipertóniás betegek kezelésében. Bizonyítékok támasztják alá az időskorban (STOP-2), illetve diabéteszben (EUCLID) és obesitasban (TROPHY) való indikálást. A célszervkárosodások progressziójának kedvező befolyásolását bizonyította a nephropathia és a retinopathia szempontjából az EUCLID vizsgálat, míg a balkamra-hipertrófia vonatkozásában a SAMPLE tanulmány. Miokardiális infarktust követő akut alkalmazását a GISSI-3 tette egyértelművé. A szívelégtelenség vizsgálata során a korábbi kedvező tapasztalatokkal szemben ellentmondásos az ALLHAT tanulmány eredménye.

Figyelembe véve a nagyszámú (2. ábra) vizsgálat kedvező eredményét, és, hogy a JNC-VI. alapján a lisinopril azon két ACE-gátló egyike, amelyet biztosan naponta egy alkalommal szükséges alkalmazni, úgy monoterápiában, mint kombinációban hatékonyan és biztonsággal alkalmazhatjuk betegeink kezelése során.

*Irodalom: 1. Avanzini F, Ferrario G, Santoro L, et al. Risks and benefits of early treatment of acute myocardial infarction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with a history of arterial hypertension: analysis of the GISSI-3 database. Am Heart J 2002; 144 (6): 1018–1025. – 2. 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 1997; 349 (9068): 1787–92. – 3. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl-trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994; 343 (8906): 1115–22. – 4. GISSI-3. Six month effect of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl-trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. J Am Coll Cardiol 1996; 27 (2): 337–344. – 5. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom LH,*

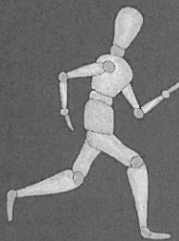
et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354 (9192): 1751-6. – 6. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *ATLAS Study Group. Circulation* 1999; 100 (23): 2312-8. – 7. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, et al. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16 (11): 1685-91. – 8. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, pre-

viously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19 (2): 303-9. – 9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised 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: 2981-97. – 10. Trenkwalder P. Combination therapy with AT(1)-receptor blockers. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl. 3): 17-25. – 11. Weir MR, Reisin E, Falkner B, et al. Nocturnal reduction of blood pressure and the antihypertensive response to a diuretic or angiotensin converting enzyme inhibitor in obese hypertensive patients. *TROPHY Study Group. Am J Hypertens* 1998; 11 (8): 914-920.

## PREVENCIÓ és REHABILITÁCIÓ

Dr. Apor Péter

### Belgyógyászati betegek rehabilitációja



fizikai edzéssel

A magyar lakosság egészségügyi állapotát riasztó adatok jellemzik. Ezért is kiemelten fontos, hogy minél nagyobb hangsúlyt fektessünk a betegségek megelőzésére, illetve a betegek életminőségének javítása érdekében a rehabilitációra. Az elmúlt évek során végzett felmérések egyértelműen igazolták, hogy a fizikai tevékenység, a sport, az edzettség az egészség megőrzésének és helyreállításának jelentős tényezője. Ma már tényeken alapuló bizonyítást nyert, hogy számos betegség esetében milyen jótékony hatású a rendszeres testmozgás.

Apor Péter dr. „Belgyógyászati betegek rehabilitációja fizikai edzéssel” című 72 oldal terjedelmű kiadványa áttekintést nyújt az egyes betegségekben alkalmazható mozgásprogramokról. Így foglalkozik a szívbeteg és a cukorbeteg rehabilitációjával, a hipertóniások fizikai aktivitással történő gyógyításával, az obesek és az arterioszklerózisban szenvedők edzésprogramjával, a krónikus obstruktív tüdőbeteg mozgásprogramjával, az osteoporosis és a pszichés zavarok esetén a tréning jótékony hatásával valamint, az öregedés és a mozgás kapcsolatával.

A kiadvány rövid, lényegre törő, a napi gyógyító munkában jól használható információkat tartalmaz. Megvásárolható az orvosi könyvet forgalmazó könyvesboltokban és a SE Egészségügyi Főiskolai Kar jegyzetellátójában.