



ABC

leków

LIZINOPRIL

kardiologia

Agata Bielecka-Dąbrowa
Jacek Rysz
Maciej Banach

Biblioteka Termedii

LIZINOPRIL

Agata Bielecka-Dąbrowa, Jacek Rysz, Maciej Banach

LIZINOPRIL

Agata Bielecka-Dąbrowa, Jacek Rysz, Maciej Banach

© Copyright by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010

termedia
wydawnictwa
medyczne

Wszystkie prawa zastrzeżone

Żaden z fragmentów tej książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Termedia Wydawnictwa Medyczne
ul. Wenedów 9/1
61-614 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
e-mail: termedia@termedia.pl
<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne
Poznań 2010
Wydanie I

projekt okładki: Olga Reszelska
skład i łamanie: studio graficzne TERMEDIA
druk: Zakład Poligraficzny Moś i Łuczak sp.j.

ISBN: 978-83-62138-26-5

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autor nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

AUTORZY

dr n. med. **Agata Bielecka-Dąbrowa**
Zakład Nadciśnienia Tętniczego,
Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. nadzw. dr hab. n. med. **Jacek Rysz**
Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej,
Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr hab. n. med. **Maciej Banach**
Zakład Nadciśnienia Tętniczego,
Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

1. WPROWADZENIE • 9

- 1.1. Układ renina–angiotensyna–aldosteron • 9
- 1.2. Mechanizm działania inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny • 10
- 1.3. Stosowanie inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny • 12

2. BUDOWA CHEMICZNA LIZINOPRILU • 16

3. WŁAŚCIWOŚCI LIZINOPRILU • 17

- 3.1. Zarejestrowane wskazania do stosowania • 17
- 3.2. Właściwości farmakodynamiczne • 17
- 3.3. Właściwości farmakokinetyczne • 20
- 3.4. Dawkowanie lizinoprilu • 22
- 3.5. Bezpieczeństwo stosowania i interakcje lekowe • 24
 - 3.5.1. Interakcje z innymi lekami i pozostałe rodzaje interakcji • 25
 - 3.5.2. Działania niepożądane • 25
 - 3.5.3. Przedawkowanie • 27

4. KLINICZNE ZASTOSOWANIA LIZINOPRILU • 28

- 4.1. Kliniczne zastosowanie lizinoprilu w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym • 28
 - 4.1.1. Kontrola ciśnienia tętniczego we wczesnej fazie udaru mózgu • 38
- 4.2. Zastosowanie lizinoprilu w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i powikłaniami nerkowymi • 40
- 4.3. Zastosowanie lizinoprilu u chorych na cukrzycę z powikłaniami nerkowymi oraz retinopatią • 42
- 4.4. Zastosowanie lizinoprilu u pacjentów z zespołem nercycowym • 46
- 4.5. Zastosowanie lizinoprilu w leczeniu chorych z niewydolnością serca • 46
 - 4.5.1. Badania z zastosowaniem lizinoprilu w niewydolności serca • 50
- 4.6. Potencjalne zastosowanie lizinoprilu w profilaktyce migrenowych bólów głowy • 55

5. PODSUMOWANIE • 57

PIŚMIENNICTWO • 58

1. WPROWADZENIE

1.1. Układ renina–angiotensyna–aldosteron

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) to jeden z najważniejszych mechanizmów ustrojowych regulujących ciśnienie tętnicze oraz gospodarkę wodno-elektrolitową.

Aktywacja krążącego układu RAA rozpoczyna się od zwiększenia uwalniania reniny przez aparat przykłębkowy do światła tętniczki doprowadzającej kłębuszka nerkowego. Ten enzym proteolityczny działa na syntetyzowany w wątrobie angiotensynogen, odszczepiając z niego angiotensynę I (AT I). Otrzymany dekapeptyd jest substratem dla enzymu przekształcającego, czyli konwertazy angiotensyny (*angiotensin converting enzyme* – ACE), która jest identyczna z kininazą II. Pod jego wpływem powstaje oktapeptyd – angiotensyna II (AT II), która jest substancją bardzo aktywną biologicznie. Jest ona przekształcana przez angiotensynazy do angiotensyny III (AT III) o 25–30-procentowym działaniu presyjnym AT II, a następnie do nieczynnych związków. Jest to główny szlak powstawania AT II. Istnieje również możliwość jej powstawania z pominięciem ACE, bezpośrednio albo pod wpływem chymazy. Działanie AT II jest wielokierunkowe, AT II:

- zwiększa resorpcję sodu i wody w nerkach (poprzez stymulację wydzielania aldosteronu lub bezpośredni wpływ na nerkę i przewód pokarmowy),
- zwiększa ilość wody w ustroju (stymulacja wydzielania wazopresyny i pobudzenie ośrodka pragnienia w ośrodkowym układzie nerwowym, zmniejszenie przesączania kłębkowego),
- przyczynia się do tworzenia mięśniówki gładkiej naczyń tętniczych i żylnych (bezpośrednio oraz poprzez stymulację układu adrenergicznego i uwalnianie endoteliny z komórek śródbłonna),
- pobudza przerost i proliferację mięśniówki gładkiej naczyń i mięśnia sercowego (remodeling).

Maurício Rocha e Silva w 1949 r. odkrył, że z globuliny osoczowej przy udziale proteaz zawartych w jadzie żmii brazylijskiej tworzy się substancja silnie rozszerzająca naczynia krwionośne i powodująca skurcz mięśni gładkich. Substancję tę nazwał bradykininą. Jego uczeń, Sérgio Henrique Ferreira, podczas pobytu na stypendium w Londynie w 1965 r. ustalił, że po podaniu do izolowanych płuc świńek morskich wyciągu z jadu żmii *Bothrops jararaca* bradykinina nie ulega w nich dezaktywacji. Ów nieznanzy czynnik zawarty w jadzie nazwał czynnikiem nasilającym działanie bradykininy (*bradykinin potentiating factor* – BPF). Wydzielił potem z niego najaktywniejszą formę – pentapeptyd zawierający prolinę (BPF5). John

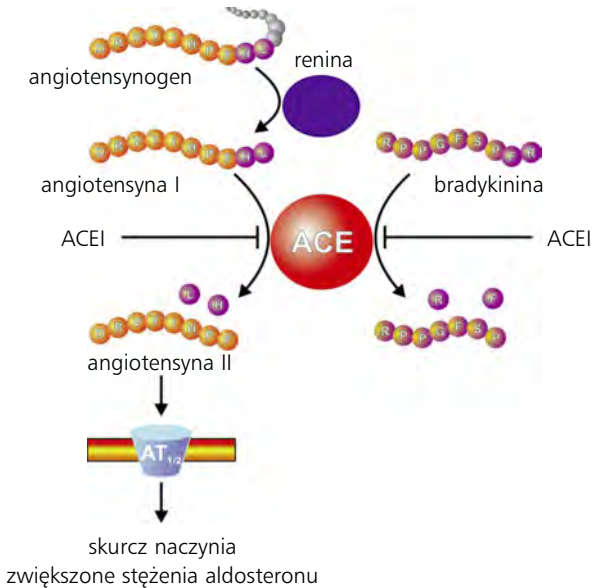
Vane odkrył później, że również *in vivo* krążenie płucne zawiera układ enzymatyczny niszczący bradykininę, który jest unieczynniany przez BPF. Nazwano go enzymem konwertującym angiotensynę (ACE). Został on po raz pierwszy odkryty w surowicy w 1956 r. przez Leonarda T. Skeggsa. Mick Bakhle, przy współudziale Vane'a i Ferreiry, ustalił, że BPF nie tylko hamuje rozpad bradykininy, ale powoduje także dezaktywację konwersji AT I do AT II, jest więc inhibitorem ACE (*angiotensin converting enzyme inhibitors* – ACEI).

Miguel Ondetti ze współpracownikami z firmy Squibb w 1971 r. wyodrębnili z jadu żmii nonapeptyd zawierający prolinę o aktywności ACEI (teprotyd). W 1974 r. podano go po raz pierwszy choremu na nadciśnienie tętnicze. Doprowadziło to w 1977 r. do zsyntetyzowania pierwszego leku z grupy ACEI, kaptoprilu, a następnie wielu nowych związków o podobnym działaniu i dłuższym okresie półtrwania.

1.2. Mechanizm działania inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny

Działanie ACEI polega na hamowaniu ACE, który przekształca AT I w AT II i tym samym na zmniejszaniu stężenia AT II we krwi (ryc. 1.). W warunkach fizjologicznych AT II podnosi ciśnienie tętnicze, głównie na skutek wazokonstrykcji oraz poprzez stymulację wydzielania aldosteronu w układzie RAA. Zahamowanie wydzielania aldosteronu powoduje zablokowanie resorpcji zwrotnej jonów Na^+ w kanalikule dalszym nerki i zwiększanie ich wydalania razem z wodą, czyli działanie moczopędne i przeciwnadciśnieniowe. Hamowanie syntezy AT II powoduje zatem zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Wtórnie do mniejszego stężenia AT II obserwuje się również zmniejszenie stężenia amin katecholowych i wazopresyny.

Poprzez stymulację śródbłonkowych receptorów B2 dochodzi do uwolnienia do światła naczynia prostaglandyn i tlenku azotu (NO) – substancji silnie naczyniorozkurczowych. Zwiększone uwalnianie NO warunkuje również działanie przeciwmiażdżycowe i ochronne na naczynia. Poza mechanizmem polegającym na hamowaniu konwersji AT I do AT II należy wspomnieć o hamowaniu szlaku bradykininowego (ryc. 1.). Bradykinina ma udowodnione działanie kardioprotekcyjne, zatem jej zwiększone stężenie wzmacnia ten efekt. Terapia ACEI wpływa na endogenny układ fibrynolityczny oraz stabilizuje blaszkę miażdżycową. Z uwagi na to, że AT II stymuluje proliferację mięśniówki gładkiej naczyń, produkcję macierzy pozakomórkowej oraz wywołuje uwalnianie cytokin biorących udział w procesach zapalnych postulowano jej udział w procesach neoangiogenezy i remodelingu w aterogenezie. Dowiedziono również jej wpływu chemotaktycznego na krążące monocyty, co zwiększa infiltrację i akumulację makrofagów w zmianach miażdżycowych. Angiotensyna II zwiększa również wydzielanie cytokin z leukocytów oraz komórek mięśniowych gładkich, co sprzyja destabilizacji oraz pęknięciu blaszki miażdżycowej poprzez indukcję enzymów degradujących macierz komórkową. W blaszkach



Ryc. 1. Mechanizm działania ACEI (na podstawie http://www.wiki.ggito.net/pl/wiki/Inhibitory_konwertazy_angiotensyny.html)

miażdżycowych po aterektomii, usuniętych z tętnic szyjnych oraz z naczyń wieńcowych, wykryto duże stężenie ACE. Na modelach zwierzęcych wykazano również, że zahamowanie ACE spowalnia progresję zmian miażdżycowych, blokada receptorów AT I hamuje zaś aktywację monocytów, oksydację cząsteczek cholesterolu frakcji LDL oraz akumulację kwasów tłuszczowych. Efektem tego jest działanie przeciwagregacyjne i zmniejszone ryzyko pęknięcia blaszki miażdżycowej – co jest niezwykle istotne w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca czy ostrych zespołów wieńcowych.

Hemodynamicznie ACEI doprowadzają do zmniejszenia tętniczych oporów obwodowych i ciśnienia tętniczego, obniżenia ciśnienia w prawym przedsionku, tętnicy płucnej i ciśnienia późnorozkurczowego w komorach. Częstotliwość pracy serca się nie zmienia. Poprawiają się przepływ wieńcowy i rezerwa wieńcowa, przepływy mózgowe i przepływy przez tętnice obwodowe. Obniżają się także opory nerkowe, przy niezmienionej lub lepszej filtracji kłębuszkowej. Korzystne są również ich oddziaływania pozakrążeniowe – zmniejsza się oporność na insulinę. Leki te nie wpływają na stężenie lipidów, jednak obserwowano zmniejszenie inkorporacji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości do ściany naczyniowej podczas stosowania ACEI. W ostatnich badaniach sugeruje się też wpływ ACEI na fibrylizę, poprzez hamowanie syntezy i wydzielania inhibitora aktywatora plazminogenu 1

(*plasminogen activator inhibitor 1* – PAI-1) oraz zmniejszanie stosunku molarnego PAI-1/ tkankowy aktywator plazminogenu (*tissue plasminogen activator* – tPA).

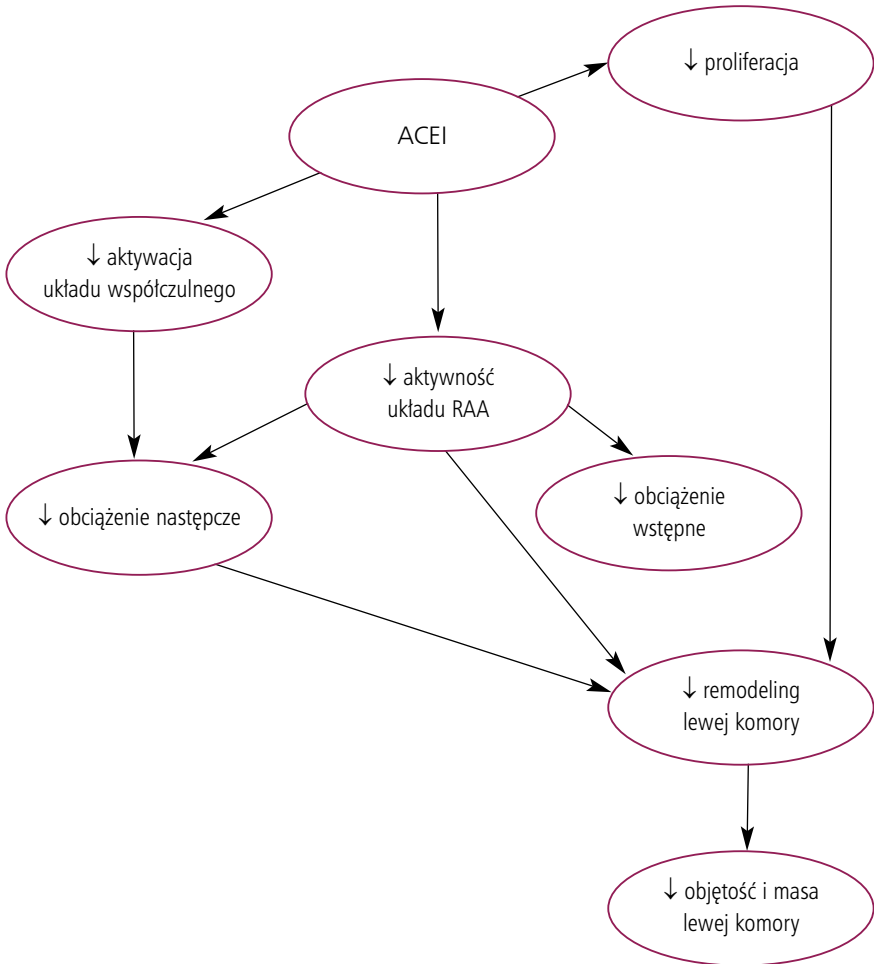
Sugeruje się również, że ACEI mogą działać modyfikująco na aktywność niektórych genów odpowiedzialnych za onkogenezę, hamować proliferację i inwazję komórek nowotworowych, migrację komórek śródbłonna, angiogenezę, spowalniać wzrost guza i powstawanie przerzutów.

1.3. Stosowanie inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny

Wskazania do stosowania ACEI przeszły przez 20 lat istotną ewolucję. Są one podstawowymi lekami (oprócz antagonistów receptora angiotensynowego) w terapii nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza ze współistniejącą niewydolnością serca i cukrzycą lub zespołem metabolicznym. Istotą ich działania przeciwnadciśnieniowego jest zmniejszanie oporu obwodowego. Powodują również hamowanie przerostu lewej komory serca, cofanie się przebudowy naczyń oraz poprawę czynności tętnic wieńcowych. Zmniejszają częstość hospitalizacji i zgonów spowodowanych niewydolnością krążenia wtórną do nadciśnienia tętniczego. Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny są lekami pierwszego rzutu w leczeniu niewydolności krążenia. Powodują zmniejszenie śmiertelności ogólnej, częstości hospitalizacji i ponownych hospitalizacji. Poprawiają tolerancję wysiłku i hamują aktywność neurohormonalną. Leczenie powinno się rozpoczynać od minimalnej dawki, a następnie zwiększać ją do maksymalnej tolerowanej. Efekty działania ACEI w niewydolności serca przedstawiono na rycinie 2.

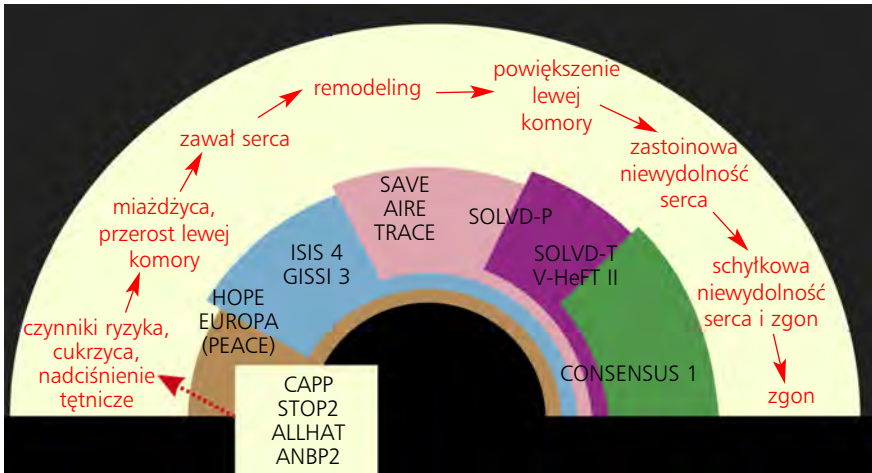
Działają one na każdym etapie rozwoju chorób serca, począwszy od czynników ryzyka (np. nadciśnienia, cukrzycy), poprzez uszkodzenie śródbłonna, rozwój miażdżycy, chorobę niedokrwinną serca, zawał mięśnia sercowego, skończywszy na uszkodzeniu mięśnia lewej komory oraz na schyłkowej niewydolności serca i zgonie z przyczyn sercowo-naczyniowych (teoria kontinuum sercowo-naczyniowego). Znajduje to potwierdzenie w wielu zakończonych badaniach klinicznych z ACEI (ryc. 3.).

W terapii stabilnej choroby niedokrwiennej serca poprawiają tolerancję wysiłku oraz zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia zawału serca i niestabilnej dławicy. Efekt ten osiągają poprzez swoje działanie przeciwnadciśnieniowe, przeciwdziałanie powstawaniu blaszki miażdżycowej, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego, działanie antyagregacyjne i przeciwarytmiczne, zapobieganie przebudowie serca. Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny mają szczególnie zastosowanie w leczeniu zawału serca ściany przedniej ze współistniejącą niewydolnością krążenia. Należy je włączyć do 36 godz. od wystąpienia zawału. Zapobiegają postępowi niewydolności, poszerzeniu lewej komory i przebudowie mięśnia sercowego. Poprawiają klasę czynnościową wg NYHA (*New York Heart Association*) oraz zmniejszają śmiertelność.



Ryc. 2. Efekty działania ACEI (na podstawie Krzemińska-Pakuła M, Foryś J. Przewodnik Lekarza 2002; 5: 34-40)

Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny są skuteczne w leczeniu nefropatii nadciśnieniowej i cukrzycowej. Obniżają ciśnienie tętnicze, zmniejszają białkomocz i opóźniają wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek. Powodują również obniżenie ciśnienia śródkłębuszkowego, zmniejszenie przepuszczania kłębuszków, hamowanie proliferacji mezangium, opóźniają stwardnienie tętniczek nerkowych, a także uszkodzenie cewek i tkanki śródmiąższowej. Należy je włączać do terapii już na etapie nieznacznego uszkodzenia czynności nerek.



Wyjaśnienie skrótów badań klinicznych: CAPP – Captopril Prevention Project; ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; STOP2 – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2; ANBP2 – The Second Australian National Blood Pressure Study; HOPE – The Heart Outcomes Prevention Evaluation; EUROPA – Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial; PEACE – Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition; ISIS 4 – The Fourth International Study of Infarct Survival; GISSI 3 – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico; SAVE – Survival and Ventricular Enlargement; AIRE – The Acute Infarction Ramipril Efficacy; TRACE – TRAndolapril Cardiac Evaluation; SOLVD-P – Studies of Left Ventricular Dysfunction – Prevention arm; V-HeFTII – Vasodilator-Heart Failure Trial II; CONSENSUS 1 – Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study I

Ryc. 3. Teoria kontinuum sercowo-naczyniowego i miejsce ACEI

W przypadku cukrzycy ACEI hamują rozwój powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych poprzez działanie przeciwmiażdżycowe, kardioprotekcyjne i nefroprotekcjne oraz korzystny wpływ na funkcję śródbłonka. Powodują również zwiększenie wrażliwości na insulinę, hamowanie wątrobowego klirensu insuliny, zwiększają przepływ krwi przez trzustkę, działają przeciwzapalnie.

Wśród innych zastosowań ACEI wymienia się również leczenie miażdżycy zarostowej tętnic (poprzez działanie przeciwmiażdżycowe), profilaktykę pierwotnego udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zmniejszanie częstości występowania migotania przedsionków (zwłaszcza na tle niewydolności krążenia). Próbuje się również stosować je w terapii nadciśnienia płucnego i choroby Raynauda. Trwają również badania nad zastosowaniem ACEI w profilaktyce i leczeniu raka sutka i nowotworów żeńskich narządów rodnych.

W Polsce zarejestrowano obecnie dwanaście preparatów ACEI (tab. 1.).

Tab. 1. Preparaty zarejestrowane w Polsce

	Nadciśnienie tętnicze	Niewydolność serca	Ostra faza zawału serca	Stabilna choroba wieńcowa	Profilaktyka wtórna udarów mózgu	Choroby nerek
kaptopril	T	T	T	N	N	N
enalapril	T	T	N	N	N	T
benazepril	T	T	N	N	N	T
chinapril	T	T	N	N	N	N
cilazapril	T	T	N	N	N	N
fozynopril	T	T	N	N	N	N
lizinopril	T	T	T	N	N	T
imidapril	T	N	N	N	N	N
moeksypril	T	N	N	N	N	N
peryndopril	T	T	N	T	T	N
ramipril*	T	T	T	T	N	T
trandolapril	T	T	T	N	N	N

* – dodatkowym wskazaniem dla ramiprilu jest zapobieganie wystąpieniu zgonu, zawału serca i udaru mózgu, konieczności rewaskularyzacji u osób po 55. roku życia ze współistniejącymi powikłaniami w postaci choroby niedokrwiennej serca (przebyte zawały serca, niestabilna dusznicza bolesna, przebyte pomostowanie aortalno-wieńcowe (coronary artery bypass graft – CABG) lub zabieg przezskórnej angioplastyki naczyń wieńcowej (percutaneous transluminal coronary angioplasty – PTCA), choroby naczyń obwodowych, udaru mózgu czy cukrzycy (ze współistniejącymi czynnikami ryzyka w postaci nadciśnienia tętniczego, dużego stężenia cholesterolu całkowitego, małego stężenia cholesterolu frakcji HDL, palenia tytoniu, mikroalbuminurii – przynajmniej jeden z wymienionych czynników)

LIZINOPRIL

Bez wątpienia ACEI oraz sartany to obecnie podstawowe leki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań (w tym niewydolności serca i nefropatii nadciśnieniowej). Są także lekami preferowanymi u chorych na cukrzycę i/lub z zespołem metabolicznym. Znajduje to potwierdzenie w przedstawionej wiele lat temu teorii kontinuum sercowo-naczyniowego, według której leki z tych grup znajdują zastosowanie na każdym etapie rozwoju chorób serca i naczyń, począwszy od czynników ryzyka, skończywszy na schyłkowej niewydolności serca i profilaktyce nagłego zgonu sercowego.

Lizinopril, jako przedstawiciel ACEI, jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym, który stosuje się raz na dobę, dzięki czemu jest korzystny dla pacjentów również pod względem ekonomicznym. W wielu dostępnych badaniach potwierdzono skuteczność tego leku w terapii nadciśnienia tętniczego. U chorych z niewydolnością serca, także u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, leczenie dużymi dawkami lizinoprilu jest dobrze tolerowane i przynosi wymierne korzyści w postaci istotnego zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności. Badania potwierdziły również korzyści z leczenia tym lekiem pacjentów z cukrzycą oraz jej powikłaniami: nefropatią i retinopatią. Trwają badania nad potencjalnymi nowymi zastosowaniami lizinoprilu, w tym jako leku w profilaktyce migreny czy udaru mózgu.

termedia

wydawnictwa
medyczne

www.termedia.pl

ISBN 978-83-62138-26-5