

Vergleich von Lisinopril und Captopril zur Behandlung der schweren Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) bei Hochrisikopatienten. Vorläufige Studienergebnisse

T. Risler, U. Braun, H.G. Klärner, W. Müller-Schauenburg*, H.C. Heitkamp**, G.G. Brilla, B.K. Krämer, L. Seipel

Medizinische Klinik, Abteilung III und *Abteilung Sportmedizin
sowie *Radiologische Klinik, Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Tübingen

Comparison of lisinopril and captopril in the treatment of severe chronic heart-failure (NYHA III–IV) in high-risk patients.

Summary: We present preliminary data of a study comparing captopril, a short acting, with lisinopril, a long acting ACE-inhibitor in 8 of 12 projected patients with severe chronic heart failure (NYHA III–IV) and one additional risk factor (e.g. diabetes mellitus, renal failure). The 8 patients were treated in a cross over design for 12 weeks with either drug.

While lisinopril improved NYHA-class in all patients, captopril reached this goal in only 3. Renal function was stable in all patients. Captopril influenced hormones (renin, aldosterone, norepinephrine, epinephrine) and microalbuminuria less than lisinopril. The number of adverse reactions was smaller in lisinopril treated patients.

These preliminary data demonstrate at least an equal efficacy of lisinopril compared to captopril in high risk patients with severe chronic heart failure.

Key words: Lisinopril; captopril; chronic heart-failure; related hormones

Zusammenfassung: Vorgestellt werden die vorläufigen Ergebnisse einer Studie, die die Wirkung von Captopril einem kurz wirkenden- mit Lisinopril einem lang wirkenden ACE-Hemmer untersucht. Von den geplanten 12 Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) und mindestens einer das Risiko erhöhenden zusätzlichen Erkrankung (z. B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz) wurden 8 im cross-over design über 12 Wochen mit beiden ACE-Hemmern behandelt.

Während sich die Herzinsuffizienz aller Patienten unter Lisinopril um mindestens eine NYHA-Stufe verbesserte, erreichten nur 3 unter Captopril dieses Ziel. Die Nierenfunktion änderte sich in keinem Fall signifikant. Captopril beeinflusste die mitgemessenen Hormone (Renin, Aldosteron, Adrenalin, Noradrenalin) deutlich weniger als Lisinopril. Entsprechend war auch die Wirkung auf die Mikroproteinurie geringer. Die Zahl der Nebenwirkungen war unter Lisinopril kleiner als unter Captopril. Diese vorläufigen Ergebnisse sprechen für eine zumindest gleiche Wirksamkeit von Lisinopril verglichen mit Captopril bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz.

Schlüsselwörter: Lisinopril; Captopril; Herzinsuffizienz; kompensatorische Hormone

Einleitung

Die Therapie der schweren Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern in Verbindung mit Digitalis und Diuretika ist anerkannt, insbesondere seit nachgewiesen werden konnte, daß diese Therapie lebensverlängernd wirkt (2). In einer ersten Studie haben wir die Wirkung eines niedrig dosierten mittellang wirkenden ACE-Hemmers, des Enalaprils, auf Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III-IV untersucht und dessen Wirksamkeit auf die pathologisch veränderten Herzkreislaufparameter nachgewiesen (1). Diese Untersuchung diente vor allen Dingen dem Nachweis der Wirksamkeit einer niedrigen im Gegensatz zu einer normalen oder hohen Dosierung. Die vorliegende Studie vergleicht zwei ACE-Hemmer mit unterschiedliche Wirkungs-dauer, niedrig dosiert, bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA III-IV), die aufgrund einer Begleiterkrankung (Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, arterielle Hypotonie) einer Gruppe mit zusätzlich erhöhtem Risiko angehörten. Dies ist um so wichtiger, als bereits Studien über den Vergleich von Captopril mit Enalapril (4) und Lisinopril (3) vorliegen, die teilweise mit sehr hoher Dosierung zwar einen Behandlungserfolg, aber auch substanzspezifische Nebenwirkungen bei diesen Patienten mit einer vergleichbar schweren Form der myokardialen Insuffizienz zeigten.

Methoden

Patienten

Bisher wurden 8 der geplanten 12 Patienten, 6 männliche, 2 weibliche, mittleren Alters (56 ± 3 Jahre) untersucht, die sämtlich unter einer Herzinsuffizienz des Schweregrades III-IV nach der Einteilung der New York Heart Association litten. Ursache dieser Erkrankung war in jeweils 4 Fällen eine koronare Herzkrankheit und eine dilatative Kardiomyopathie. Jeweils 3 Patienten litten zusätzlich unter einer Niereninsuffizienz oder einer arteriellen Hypotonie und 2 unter einem Diabetes mellitus Typ II.

Studienaufbau

In einer randomisierten Studie wurde den Patienten in einem cross-over design entweder zuerst für 12 Wochen Captopril und danach unter Zwischenschaltung einer Auswaschphase ebensolange Lisinopril verabreicht oder umgekehrt. Nach einer 3tägigen Auswaschperiode erhielten sie am 1. Tag entweder 2,5 mg Lisinopril oder 6,25 mg Captopril und vom 2. Tag der Studie an entweder einmal 5 mg Lisinopril/die per os oder 3 x 12,5 mg Captopril/die per os. Die vorher eingeleitete Diuretika- und Digitalistherapie wurde fortgesetzt.

Am Tage vor und dem nach der ersten Einnahme des Präparats wurde der Blutdruck über 24 h mit einem automatischen Blutdruckmeßgerät (Critikon Dynamap) in stündlichen Intervallen gemessen. Am Ende der Prüfperiode nach 12 Wochen wurde erneut über 24 h

Tabelle 1. Ergebnisse unter Therapie

	vorher	12. Wo. Lisinopril	12. Wo. Captopril
ADH			
Mittelw. (pg/ml)	3,99	2,78	2,47
Stabw. \pm	5,3	1,2	1,0
Adrenalin			
Mittelw. (ug/%)	6,5	4,3	6,3
Stabw. \pm	4,6	4,2	4,2
Noradrenalin			
Mittelw. (μ g/%)	57	78	83
Stabw. \pm	19	66	43
Aldosteron			
Mittelw. (PG/ml)	490	159	251
Stabw. \pm	329	105	195
Renin			
Mittelw. (hg/ml)	5,0	9,75	5,35
Stabw. \pm	3,0	11	4
Proteinurie			
Mittelw. (g/24 h)	0,25	0,24	0,37
Stabw. \pm	0,29	0,27	0,43
GFR			
Mittelw. (ml/min)	82	89*	89*
Stabw. \pm	20	20	20
Harnstoff			
Mittelw. (mg/dl)	51	47	39
Stabw. \pm	24	16	16
Kreatinin			
Mittelw. (mg/dl)	1,1	1,1	1,0
Stabw. \pm	0,3	0,3	0,3
Kalium			
Mittelw. (mmol/l)	4,5	4,4	4,3
Stabw. \pm	0,4	0,4	0,3

* nach 8. Woche

hinweg der Blutdruck gemessen. Vor der Therapie sowie 4 und 12 Wochen nach Beginn wurde die Herzkreislauffunktion mit Hilfe der Echokardiographie (Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD), shortening fraction (SF)) und einer Laufband-Spiroergometrie überprüft. Die Auswirkung der ACE-Hemmer auf die Nierenfunktion wurde vor sowie 8 und 12 Wochen nach Studienstart mittels eines Isotopennephrogramms gemessen. Neben den routinemäßig mitbestimmten Laborparametern, wie Blutbild, Elektrolyte, harnpflichtige Substanzen, Leberenzyme und Serum- und Urinproteinen, wurden Renin, Aldosteron, Adrenalin, Noradrenalin, ADH sowie das Angiotensin-Conversions-Enzym vor sowie drei Tage, 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Therapie gemessen.

Ergebnisse, (Tabelle 1 und 2)

Sowohl unter der Therapie mit Captopril als auch mit Lisinopril wurde eine Verbesserung des klinischen Schweregrades der Herzinsuffizienz gefunden. Während unter Lisinopril sich ein Patient von NYHA IV nach II und zwei Patienten von NYHA III nach II verbesserten, wurde die Herzinsuffizienz unter Captopril in 2 Fällen von NYHA IV nach III und einem Fall von NYHA IV nach II gebessert. Bei 2 Patienten blieb der Schweregrad bei NYHA III unter Captopril un-

Tabelle 2. Ergebnisse unter Therapie

	vorher	12. Wo. Lisinopril	12. Wo. Captopril		
Echo / LVEDD					
Mittelw. (mm)	69	67		66	
Stabw. \pm	6,3	6,1		7,1	
Echo / SF					
Mittelw. (%)	15	19		17	
Stabw. \pm	5	8		8	
Spiroergo					
Mittelw. (min)	4,4	8,2		8,3	
Stabw. \pm	3,2	7,2		6,9	
Stunden	0	6	12	18	24
ACE unter Lisinopril					
Mittelw. (U/L)	73	66	68	60	67
Stabw. \pm	18	16	28	17	26
12. Woche					
Mittelw. (U/L)	29	15	18	27	30
Stabw. \pm	7	3	6	7	9
ACE unter Captopril					
vorher					
Mittelw. (U/L)	50	53	56	54	50
Stabw. \pm	7	11	9	8	9
12. Woche					
Mittelw. (U/L)	61	59	54	62	63
Stabw. \pm	13	12	10	10	16

rändert. Während der Behandlung mit Lisinopril und Captopril änderte sich der arterielle Blutdruck nicht wesentlich. Echokardiographisch scheint unter der Therapie mit beiden ACE-Hemmern die LVEDD abzunehmen und gleichzeitig die shortening fraction zuzunehmen. Die Belastungsdauer konnte bereits nach 4 Wochen mit beiden ACE-Inhibitoren fast verdoppelt werden. Das Glomerulumfiltrat stieg tendenziell an, wobei das Serumkreatinin und auch der Harnstoff unter Captopril deutlicher abfielen. Die Serumelektrolyte wurden unverändert im Normbereich gefunden. Wie zu erwarten war, stieg das Renin an und das Aldosteron fiel ab, wobei die Änderungen unter der Therapie mit Lisinopril deutlicher ausfielen. Das Angiotensin-Conversion-Enzym fiel unter der Behandlung mit Lisinopril deutlich ab, während unveränderte Werte für ACE unter Captopril gemessen wurden. ADH reduzierte sich nach 12wöchiger Therapie unter beiden ACE-Hemmern. Eine gegenläufige Entwicklung konnte für Adrenalin und Noradrenalin festgestellt werden. Unter beiden ACE-Hemmern stieg das Noradrenalin an, während das Adrenalin unter Lisinopril abfiel und unter Captopril konstant blieb. Eine weitere gegenläufige Tendenz zeigte sich bei der Mikroproteinurie, die unter Captopril zuzunehmen scheint, während sie unter Lisinopril unverändert erschien.

Unerwünschte Nebenwirkungen: Unter der Therapie mit Lisinopril trat lediglich bei einer Patientin eine vorübergehende Hypotonie auf, die bei ihr in gleicher Weise auch unter Captopril nachweisbar war. Eben solche Nebenwirkung hatte Captopril bei 2 weiteren Patienten. In einem Falle trat ein reversibler Geschmacksverlust auf.

Bei allen diesen Angaben muß nochmals der vorläufige Charakter herausgestellt werden, da noch nicht für alle Patienten die Ergebnisse ausgewertet werden konnten.

Diskussion

Der Vergleich der Wirksamkeit der zur Zeit unterschiedlichsten ACE-Hemmer Captopril und Lisinopril bei schwerer Herzinsuffizienz erscheint in verschiedener Hinsicht interessant zu sein. Lisinopril hat eine lange (ca. 13 h), Captopril eine kurze (ca. 2 h). Eliminationshalbwertszeit. Beide werden vornehmlich renal eliminiert. Bei einem Vergleich von Captopril mit Enalapril, das eher mit Lisinopril vergleichbar ist (4), wurde die durch Enalapril verursachte dauerhafte Blockierung des Angiotensin-Conversion-Enzyms als nachteilig beschrieben, weil insbesondere renale Nebenwirkungen häufiger auftraten. Diese Feststellung können wir anhand unserer Untersuchungen nicht bestätigen. Die Nierenfunktion änderte sich während der Studie weder unter Captopril noch unter Lisinopril. Ein Grund könnte die vergleichsweise niedrigere Dosierung sein, die eine unterschiedlich lange Blockierung des Angiotensin-Conversion-Enzyms infolge der verschiedenen Eliminationshalbwertszeiten und Affinitäten zum Rezeptor weniger offensichtlich werden läßt. Verantwortlich könnte auch eine nicht äquivalente Dosierung der beiden ACE-Hemmer sein. Obwohl Giles et al.(3) in ihrer Studie die gleichen Basisdosierungen anwendeten, blieben nur etwa 20% der Patienten bei dieser niedrigen Dosis sowohl für Captopril als auch für Lisinopril, die von uns beibehalten wurde. Die mitgemessenen Hormone zeigen aber eine Wirkung beider ACE-Hemmer, sodaß eine grundsätzliche Unterdosierung oder eine mangelnde Compliance nicht für diese These sprechen. Unterschiede sind aber zu erkennen. Captopril beeinflusste Renin, Aldosteron, Adrenalin und Noradrenalin deutlich weniger als Lisinopril. Lediglich bei der Messung des ADH fanden wir keinen Unterschied. Auf eine geringere Wirkung des Captopril weist auch die deutlich höhere Mikroproteinurie unter der Therapie hin. Vergleicht man unter diesem Gesichtspunkt die Auswirkung auf die Herzinsuffizienz, so verbesserten sich alle Patienten unter Lisinopril um mindestens eine NYHA-Klasse, während von 5 Patienten, die Captopril eingenommen hatten, lediglich 3 besser eingestuft werden konnten. Unerwünschte Nebenwirkungen traten häufiger unter Captopril als unter Lisinopril auf, wobei eine vorübergehende Hypotonie in insgesamt 4 Fällen die häufigste, der zeitweise Verlust des Geschmackssinns unter Captopril die schwerwiegendste war. Es ist zu hoffen, daß diese zur Zeit noch vorläufigen und nicht signifikanten Ergebnisse nach Auswertung aller Patienten eine sichere Aussage zulassen.

Literatur

1. Brilla GG, Krämer B, Hoffmeister HM, Müller-Schauenburg W, Risler T, Seipel L (1989) Low-dose enalapril in severe chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Therapy* 3: 211-218
2. Consensus Trial Study-Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 316: 1429-1435
3. Giles TD, Katz R, Sullivan JM, Wolfson P, Haugland H, Kirlin P, Powers E, Rich S, Hackshaw B, Chiaramida A, Rouleau L, MB Fisher, J Pigeon, JE Rush (1989) Short- and long-acting angiotensin- converting enzyme inhibitors: A randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. *J Am Col Gardiol* 13: 1240-1247
4. Packer H, WH Lee, M Yushak, Medina N (1986) Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 315: 847-853

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. T. Risler
Universität Tübingen, Medizinische Klinik,
Abt. III Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Otfried-Müller-Str. 10
D 7400 Tübingen