

УТИЦАЈ МЕДИКАМЕНТНОГ И НЕМЕДИКАМЕНТНОГ ЛЕЧЕЊА НА СМАЊЕЊЕ ФАКТОРА РИЗИКА ЗА КАРДИОВАСКУЛАРНЕ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛАРНЕ ДОГАЂАЈЕ У ИНТЕРВЕНТНОЈ СТУДИЈИ

Мирјана ЛАПЧЕВИЋ¹, Мира ВУКОВИЋ², Иван ДИМИТРИЈЕВИЋ³,
Невена КАЛЕЗИЋ⁴, Јелена РИСТИЋ⁵

¹Дом здравља „Вождовац”, Београд; ²Здравствени центар, Ваљево;

³Институт за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд;

⁴Ургентни центар, Клинички центар Србије, Београд; ⁵Здравствени центар, Лесковац

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод У ланцу кардиоваскуларних догађаја почетну карику чине фактори ризика и штетне навике.

Циљ рада Циљ студије је био се за време четири прегледа (прва посета лекару и три контролна прегледа после два, четири и шест месеци) код испитаника утврди следеће: 1) промена у физичкој активности и броју попушених цигарета; 2) утицај бета-блокатора и АСЕ инхибитора на систолни и дијастолни артеријски притисак; 3) утицај лечења метформином на индекс телесне масе (*Body Mass Index – BMI*), ниво гликемије, укупног холестерола и триглицерида код испитаника који болују од дијабетеса у односу на оне који не болују од ове болести; 4) утицај лечења хиполипемичима на вредности укупног холестерола и триглицерида у крви код болесника с ангином пекторис; и 5) утицај лечења бета-блокаторима на ниво укупног холестерола.

Метод рада Мултицентрична интервентна студија под називом „Секундарна превенција коронарне болести и цереброваскуларних обољења” изведена је у првој половини 2005. године. У извођењу студије учествовало је 185 лекара опште медицине из 38 домова здравља у Србији и 1.189 болесника оба пола с потврђеном дијагнозом коронарне болести, односно цереброваскуларног обољења. Од испитаника су прикупљени демографски подаци о постојању генетске предиспозиције за ангину пекторис, хипертензију, инфаркт миокарда, мождани удар и дијабетес. Резултати истраживања обрађени су методима дескриптивне и диференцијалне статистике.

Резултати Од 1.189 испитаника 51,4% су чиниле жене. Испитаници су у просеку били стари $59,45 \pm 9,77$ година. Група испитаника је била хомогена према полу и фактору у односу на то да ли имају или немају генетску предиспозицију за ангину пекторис. Током четири сусрета с лекаром постигнута је значајна разлика када је реч о физичкој активности и пушењу цигарета ($p < 0,0001$). Медикаментима су значајно ($p < 0,05$), а удружено с немедикаментним мерама високо значајно ($p < 0,001$) снижене вредности систолног и дијастолног притиска, укупног холестерола и триглицерида. Забележено је да метформин значајно ($p < 0,001$) смањује ниво гликемије како код особа које болују од дијабетеса, тако и код оних који слабије подносе гликозу. Код болесника који су примали бета-блокаторе дошло је до смањења нивоа укупног холестерола.

Закључак Применом АСЕ инхибитора, бета-блокатора, метформина, статина и фибрата и немедикаментне терапије дошло је до значајног смањења постојећих фактора ризика код испитаника који болују од коронарне болести, односно цереброваскуларног обољења.

Кључне речи: фактори ризика; кардиоваскуларни догађаји; цереброваскуларни догађаји; интервентна студија; медикаментно лечење; немедикаментно лечење

УВОД

У ланцу кардиоваскуларних догађаја почетну карику представљају фактори ризика за настанак хроничних незаразних обољења, међу којима су гојазност, артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, хиперлипидемије и дислипидемије (које су истовремено и болести), хронична изложеност стресу, као и штетне навике (пушење цигарета, недовољна физичка активност, злоупотреба алкохола и друге) [1, 2]. Када се говори о факторима ризика за развој васкуларних болести мозга и кардиоваскуларних болести код људи старих између 25 и 37 година, велики број аутора сматра да су повишена телесна маса, повећање систолног притиска, хиперлипидемија, повећане вредности *LDL*-холестерола, пушење цигарета и евентуална хипергликемија у узрасту од 12. до 18. године најважнији фактори за каснији развој ових болести. За-

то их треба благовремено препознати, дијагностиковати и лечити [3-5]. Фактори ризика или показатељи ризика за први мождани удар класификовани су на основу тога колико су јасно документовани: примарни фактори ризика су они на које не може да се утиче (старост, пол, мала тежина на рођењу, раса, националност, генетски фактори); секундарни фактори ризика су они на које може да се утиче и који су добро документовани (артеријска хипертензија, изложеност дуванском диму, дијабетес, атријална фибрилација или друга обољења срца, хиперлипидемија, дислипидемија, стеноза каротидне артерије, болест српастих ћелија, постменопаузна хормонска супституциона терапија, нискокалоријске дијете, физичка неактивност, гојазност); терцијарни фактори ризика су они на које може делимично да се утиче, који су потенцијално променљиви и недовољно документовани (метаболички синдром, злоупотреба алкохола и

дрога, орални контрацептиви, мигренозне главобоље, поремећаји дисања у сну, хиперхомоцистеинија, висок ниво липопротеина, висок ниво липопротеински изазване фосфолипазе, хиперкоагулабилност, запаљења и инфекције) [6].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се током четири посете лекару (на првом прегледу и три контролна) код испитаника утврди следеће: 1. промена физичке активности и промена у броју попушених цигарета; 2. утицај бета-блокатора и АСЕ инхибитора на систолни и дијастолни артеријски притисак; 3. утицај лечења метформинном на индекс телесне масе (*Body Mass Index – BMI*), ниво гликемије, холестерола и триглицерида код особа оболелих од дијабетеса у односу на оне који не болују од ове болести; 4. утицај лечења хиполипемичима, с посебним освртом на болеснике с ангином пекторис, на ниво укупног холестерола и триглицерида у крви; 5. утицај лечења бета-блокаторима на ниво укупног холестерола.

МЕТОД РАДА

У организацији Секције опште медицине Српског лекарског друштва, на територији Републике Србије изведена је проспективна, интервентна, мултицентрична студија под називом „Секундарна превенција коронарне болести и цереброваскуларних обољења”, чији је циљ био да се утврди утицај фармаколошких и нефармаколошких мера у контроли и смањењу фактора ризика за настанак кардиоваскуларних и цереброваскуларних догађаја. У овом истраживању, које је изведено у првој половини 2005. године, учествовало је 185 лекара и специјалиста опште медицине из 38 домова здравља у Србији и 1.189 испитаника оба пола код којих је потврђена дијагноза коронарне болести, односно цереброваскуларног обољења. Од испитаника су прикупљени демографски подаци о постојању генетске предиспозиције за ангину пекторис, хипертензију, инфаркт миокарда, мождани удар и дијабетес. Болесници су надгледани шест месеци током четири прегледа (на првом и три контролна после два, четири и шест месеци).

Нефармаколошке мере су подразумевале смањење броја попушених цигарета и упражњавање физичке активности, а њихов утицај огледао се у резултатима мерења биохемијских параметара (триглицериди, гликемија и укупни холестерол) и систолног и дијастолног артеријског притиска [1]. Фармаколошке мере су обухватале примену бета-блокатора (метопролол-тартарат), АСЕ инхибитора (квинаприл), метформина (метформин-хлорид) и хиполипемика статина (симвастатин) или фибрата (гемфиброзил). За процену нефармаколошких мера коришћен је Фридма-

нов тест, а процена лечења обављена је одговарајућим методом *MANOVA* за поновљена мерења. Хомогеност узорка за номиналне варијабле проверена је χ^2 -тестом, док су биохемијски и клинички параметри приказани аритметичком средином са стандардном девијацијом, те медијаном и квартилним опсегом за физичку активност и пушење цигарета.

РЕЗУЛТАТИ

Од 1.189 испитаника 51,4% су чиниле жене. Испитаници су у просеку били стари $59,45 \pm 9,77$ година. Болесника који су имали између 50 и 59 година било је 35,9%, између 60 и 69 година 32,9%, млађих од 50 година било је 14,4%, а најстаријих (70 година и више) 16,7%. Резултати χ^2 -теста су показали да су одабрани испитаници били хомогени према полу и фактору у односу на то да ли имају или немају генетску предиспозицију за ангину пекторис, а да по свим осталим обележјима постоји високо статистички значајна разлика у испитиваним категоријама. Високо статистички значајна разлика је утврђена и у физичкој активности (Табела 1), која се из прегледа у преглед повећавала ($N=1190$; $\chi^2=982,73$; $df=3$; $p<0,0001$) и у пушењу цигарета (Табела 2), које се значајно смањивало од првог до последњег прегледа ($N=1050$; $\chi^2=399,261$; $df=3$; $p<0,0001$).

ТАБЕЛА 1. Резултати дескриптивне статистике за физичку активност код 1189 испитаника.

TABLE 1. Descriptive statistics results for physical activity in 1189 patients.

Физичка активност Physical activity	Перцентил Percentile		
	25. 25 th	50. (медијана) 50 th (median)	75. 75 th
1. посета 1 st contact	2.00	2.00	3.00
2. посета 2 nd contact	2.00	2.00	3.00
3. посета 3 rd contact	2.00	2.00	2.00
4. посета 4 th contact	2.00	2.00	2.00

ТАБЕЛА 2. Резултати дескриптивне статистике за број попушених цигарета код 1150 испитаника.

TABLE 2. Descriptive statistics results for number of smoked cigarettes in 1150 patients.

Број попушених цигарета Number of cigarettes	Перцентил Percentile		
	25. 25 th	50. (медијана) 50 th (median)	75. 75 th
1. посета 1 st contact	0.00	0.00	0.00
2. посета 2 nd contact	0.00	0.00	0.00
3. посета 3 rd contact	0.00	0.00	0.00
4. посета 4 th contact	0.00	0.00	0.00

Испитивање утицаја лечења бета-блокаторима и ACE инхибиторима на систолни притисак болесника показало је да ови лекови појединачно значајно ($p < 0,05$) смањују систолни притисак, а удружено с нефармаколошким мерама високо значајно ($p < 0,001$) (Табела 3). Испитивање утицаја лечења бета-блокаторима и ACE инхибиторима на дијастолни притисак болесника показало је да бета-блокатори значајно смањују дијастолни притисак ($p < 0,05$), а удружено с нефармаколошким мерама високо значајно ($p < 0,001$) (Табела 4).

Вредност *BMI* се од прегледа до прегледа мењала ($p < 0,001$). Високо значајно ($p < 0,001$) веће вредности за *BMI* током сва четири прегледа утврђене су код болесника који не болују од дијабетеса а лече се метформином, док је уочено да је метформин високо статистички значајно ($p < 0,001$) успешнији у смањењу *BMI* код испитаника са дијабетесом (Табела 5). Испитивање утицаја фактора дијабетеса на ниво гликемије болесника и утицаја лечења метформином показало

је да код особа које болују од дијабетеса постоје значајно веће вредности за гликемију ($p < 0,001$) и да метформин високо значајно ($p < 0,001$) смањује ниво гликемије како код болесника са дијабетесом, тако и код болесника који слабије подносе гликозу. Вредности за гликемију се у обе групе испитаника високо значајно ($p < 0,001$) смањују код болесника који се лече метформином (Табела 6).

Испитивање утицаја дијабетеса на ниво триглицерида и могућег утицаја лечења метформином показало је да је код обе групе испитаника високо значајно смањена вредност триглицерида ($p < 0,001$) уз примену нефармаколошких мера и хиполипемика, али и због примене метформина ($p < 0,05$) (Табела 7). Испитивање утицаја лечења хиполипемцима на укупни холестерол болесника с хроничним незаразним обољењима показало је да су фармаколошке мере примењене самостално значајно смањивале ниво холестерола испитаника ($p < 0,05$), а примењене заједно с нефармаколошким мерама високо значајно ($p < 0,001$) (Табела 8).

ТАБЕЛА 3. Средње вредности систолног притиска према нивоима фактора.
TABLE 3. Mean values for systolic pressure by factor levels.

Фактор Factor			\bar{X}	SE	95% CI	
Бета-блокатори Beta-blockers	ACE инхибитори ACE inhibitors	Посета Contact			Доња Lower	Горња Upper
He No	He No	1	144.701	2.225	140.335	149.067
		2	139.184	1.734	135.782	142.586
		3	135.402	1.583	132.297	138.507
		4	130.977	1.419	128.192	133.762
	Да Yes	1	156.486	1.295	153.946	159.027
		2	148.953	1.009	146.974	150.933
		3	144.467	0.921	142.660	146.273
		4	139.354	0.826	137.734	140.974
Да Yes	He No	1	151.452	1.611	148.291	154.613
		2	143.211	1.255	140.748	145.674
		3	139.283	1.146	137.035	141.531
		4	133.843	1.027	131.827	135.859
	Да Yes	1	160.957	0.802	159.383	162.530
		2	150.684	0.625	149.458	151.909
		3	143.909	0.570	142.790	145.028
		4	138.978	0.511	137.974	139.981

ТАБЕЛА 4. Средње вредности дијастолног притиска према нивоима фактора.
TABLE 4. Mean values for diastolic pressure by factor levels.

Фактор Factor			\bar{X}	SE	95% CI	
Бета-блокатори Beta-blockers	ACE инхибитори ACE inhibitors	Посета Contact			Доња Lower	Горња Upper
He No	He No	1	88.161	1.222	85.763	90.559
		2	84.989	1.009	83.010	86.967
		3	82.494	0.910	80.709	84.279
		4	81.034	0.791	79.482	82.587
	Да Yes	1	93.911	0.711	92.515	95.306
		2	89.541	0.587	88.389	90.692
		3	86.891	0.529	85.853	87.929
		4	84.163	0.460	83.260	85.066
Да Yes	He No	1	91.482	0.885	89.746	93.218
		2	87.313	0.730	85.881	88.746
		3	84.223	0.659	82.931	85.515
		4	81.386	0.573	80.262	82.509
	Да Yes	1	96.516	0.440	95.652	97.380
		2	90.787	0.363	90.073	91.500
		3	87.285	0.328	86.642	87.928
		4	85.019	0.285	84.460	85.579

ТАБЕЛА 5. Средње вредности за индекс телесне масе (BMI) према нивоима фактора.
TABLE 5. Mean values for Body Mass Index (BMI) by factor levels.

Фактор Factor			\bar{X}	SE	95% CI	
Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	Метформин Metformin	Посета Contact			Доња Lower	Горња Upper
Не No	Никада није примао Never	1	28.036	0.174	27.695	28.377
		2	27.487	0.165	27.163	27.811
		3	27.022	0.160	26.707	27.336
		4	26.571	0.153	26.269	26.872
	Прима редовно Regularly	1	29.458	0.779	27.930	30.987
		2	29.246	0.740	27.793	30.698
		3	28.950	0.719	27.539	30.361
		4	28.721	0.688	27.369	30.072
Да Yes	Никада није примао Never	1	28.499	0.374	27.765	29.233
		2	27.974	0.355	27.276	28.672
		3	27.661	0.345	26.983	28.338
		4	27.055	0.331	26.406	27.704
	Прима редовно Regularly	1	29.047	0.309	28.440	29.655
		2	28.395	0.294	27.818	28.973
		3	27.797	0.286	27.237	28.358
		4	27.334	0.274	26.797	27.871

ТАБЕЛА 6. Средње вредности за гликемију према нивоима фактора.
TABLE 6. Mean values for glycaemia by factor levels.

Фактор Factor			\bar{X}	SE	95% CI	
Метформин Metformin	Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	Посета Contact			Доња Lower	Горња Upper
Никада није примао Never	Не No	1	5.542	0.097	5.352	5.732
		2	5.358	0.067	5.227	5.490
		3	5.287	0.072	5.146	5.427
		4	5.229	0.063	5.106	5.352
	Да Yes	1	8.142	0.199	7.750	8.533
		2	7.502	0.138	7.231	7.773
		3	7.269	0.148	6.979	7.559
		4	6.940	0.129	6.686	7.193
Прима редовно Regularly	Не No	1	6.253	0.498	5.275	7.231
		2	6.024	0.345	5.346	6.701
		3	5.776	0.368	5.053	6.500
		4	5.547	0.323	4.914	6.180
	Да Yes	1	9.860	0.162	9.542	10.177
		2	8.408	0.112	8.188	8.628
		3	7.951	0.120	7.716	8.186
		4	7.303	0.105	7.097	7.509

ТАБЕЛА 7. Средње вредности за триглицериде према нивоима фактора.
TABLE 7. Mean values for triglycerides by factor levels.

Фактор Factor			\bar{X}	SE	95% CI	
Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	Метформин Metformin	Посета Contact			Доња Lower	Горња Upper
Не No	Никада није примао Never	1	2.424	0.064	2.299	2.549
		2	2.250	0.060	2.131	2.369
		3	1.954	0.044	1.867	2.042
		4	1.775	0.035	1.707	1.843
	Прима редовно Regularly	1	3.081	0.277	2.538	3.624
		2	2.438	0.263	1.922	2.955
		3	2.265	0.193	1.886	2.645
		4	2.208	0.151	1.912	2.504
Да Yes	Никада није примао Never	1	2.826	0.140	2.552	3.101
		2	2.410	0.133	2.149	2.671
		3	2.418	0.098	2.226	2.609
		4	2.141	0.076	1.992	2.291
	Прима редовно Regularly	1	3.102	0.113	2.880	3.324
		2	2.610	0.107	2.399	2.821
		3	2.234	0.079	2.079	2.389
		4	1.994	0.062	1.873	2.115

ТАБЕЛА 8. Средње вредности за укупни холестерол према нивоима факторима.
TABLE 8. Mean values for total cholesterol by factor levels.

Фактор		Посета	\bar{X}	SE	95% CI	
Хиполипемиици	Доња				Горња	
Нуролипидаемиици	Contact			Lower	Upper	
He No	1		6.787	0.094	6.602	
	2		6.376	0.092	6.196	
	3		6.033	0.081	5.874	
	4		5.782	0.081	5.623	
Статини Statins	1		7.540	0.103	7.338	
	2		6.983	0.100	6.786	
	3		6.594	0.088	6.421	
	4		6.178	0.088	6.004	
Фибрати Fibrates	1		7.372	0.261	6.859	
	2		6.672	0.254	6.172	
	3		6.348	0.224	5.907	
	4		6.024	0.225	5.582	

ТАБЕЛА 9. Средње вредности за триглицериде према нивоима фактора.
TABLE 9. Mean values for triglycerides by factor levels.

Фактор		Посета	\bar{X}	SE	95% CI	
Хиполипемиици	Доња				Горња	
Нуролипидаемиици	Contact			Lower	Upper	
He No	1		2.361	0.086	2.192	2.530
	2		2.128	0.107	1.917	2.338
	3		1.940	0.078	1.786	2.093
	4		1.787	0.059	1.671	1.903
Статини Statins	1		2.609	0.094	2.425	2.794
	2		2.514	0.117	2.284	2.745
	3		2.325	0.085	2.157	2.493
	4		2.083	0.065	1.955	2.210
Фибрати Fibrates	1		4.656	0.238	4.188	5.124
	2		4.032	0.296	3.449	4.615
	3		2.816	0.216	2.392	3.240
	4		2.268	0.164	1.946	2.590

ТАБЕЛА 10. Средње вредности за укупни холестерол према нивоима фактора.
TABLE 10. Mean values for total cholesterol by factor levels.

Фактор		Посета	\bar{X}	SE	95% CI		
Ангина пекторис	Хиполипемиици				Доња	Горња	
Angina pectoris	Hypolipidemics	Contact		Lower	Upper		
He No	He No	1	6.874	0.159	6.561	7.187	
		2	6.377	0.153	6.076	6.678	
		3	6.235	0.134	5.970	6.499	
		4	5.914	0.136	5.646	6.182	
	Статини Statins	1	7.191	0.191	6.816	7.566	
		2	6.398	0.183	6.037	6.758	
		3	6.272	0.161	5.955	6.588	
		4	5.739	0.163	5.418	6.060	
	Фибрати Fibrates	1	6.220	0.579	5.082	7.358	
		2	5.500	0.556	4.406	6.594	
		3	4.700	0.489	3.739	5.661	
		4	5.220	0.495	4.246	6.194	
	Да Yes	He No	1	6.742	0.115	6.516	6.967
			2	6.376	0.110	6.159	6.593
			3	5.928	0.097	5.738	6.119
			4	5.713	0.098	5.520	5.907
Статини Statins		1	7.678	0.120	7.442	7.915	
		2	7.215	0.116	6.988	7.442	
		3	6.722	0.101	6.523	6.922	
		4	6.352	0.103	6.150	6.554	
Фибрати Fibrates	1	7.660	0.289	7.091	8.229		
	2	6.965	0.278	6.418	7.512		
	3	6.760	0.244	6.280	7.240		
	4	6.225	0.248	5.738	6.712		

Испитивање утицаја лечења хиполипемиицима на ниво триглицерида испитаника показало је да су хиполипемиици високо значајно ($p < 0,001$) смањили ниво триглицерида, као и да су друге фармаколошке и нефармаколошке мере допринеле овом високо значајном снижењу вредности триглицерида. Фибрати су се показали високо статистички значајно ($p < 0,001$) бољим у смањењу нивоа триглицерида у односу на статине (Табела 9).

Испитивање утицаја фактора ангине пекторис на ниво укупног холестерола и утицаја лечења хиполипемиицима показало је да код испитаника с ангином пекторис, једнако као и код оних који не болују од ње, нема разлике између ефекта примене статина и фибрата код болесника који користе ове лекове и оних који их не користе, већ се запажа високо значајна разлика од прегледа до прегледа у нивоу укупног холестерола, која је резултат примене нефармаколошких и

ТАБЕЛА 11. Средње вредности укупног холестерола према нивоима фактора.
TABLE 11. Mean values of total cholesterol by factor levels.

Фактор		Посета	\bar{X}	SE	95% CI	
Бета-блокатори	Доња				Горња	
Beta-blockers	Contact			Lower	Upper	
He No	1		7.055	0.081	6.897	7.213
	2		6.530	0.071	6.391	6.670
	3		6.306	0.066	6.177	6.434
	4		5.995	0.061	5.875	6.115
Да Yes	1		7.106	0.052	7.003	7.208
	2		6.623	0.046	6.533	6.714
	3		6.192	0.043	6.109	6.275
	4		5.848	0.040	5.771	5.926

других фармаколошких мера (Табела 10). Уочава се да су се лекари високо статистички значајно пре одређивали да болесницима преписују статине када су вредности укупног холестерола велике. Статини су се, независно од дужине лечења, показали значајно ефикаснијим у смањењу нивоа укупног холестерола код испитаника који не болују од ангине пекторис, а фибрати код болесника с ангином. Испитивање утицаја лечења бета-блокаторима на ниво укупног холестерола показало је да се његова вредност смањила ($p < 0,001$) код болесника који су примали ове лекове (Табела 11).

ДИСКУСИЈА

Резултати мултицентричне студије преваленције фактора ризика и хроничних обољења објављени 1996. године указали су на високу заступљеност следећих фактора ризика код 14.001 испитаника: артеријске хипертензије (31,95%), дијабетеса мелитуса (4,86%), прекомерне телесне масе (58,02%), свакодневног пијења алкохолних пића (8,05%), хиперхолестеролемије (33,68%), хипертриглицеридемије (17,00%), хипергликемије (7,27%) и пушења цигарета (37,48%) [7]. Сазнање о заступљености фактора ризика и хроничних незаразних обољења у Србији био је разлог извођења великог броја проспективних интервентних мултицентричних студија у организацији Секције опште медицине Српског лекарског друштва, ради отклањања или сузбијања фактора ризика за ова обољења.

Најопаснији фактор ризика за настанак инфаркта миокарда и цереброваскуларног инсульта је пушење цигарета, а високо значајни фактори су артеријска хипертензија и „позитивна” породична анамнеза. Многи аутори сматрају да је престанак пушења одлучујући у превенцији цереброваскуларних и кардиоваскуларних обољења [8]. Такође су значајни нискокалоријска дијета и повећано уношење воћа и поврћа (природни антиоксиданси), што доприноси смањењу телесне тежине и нивоа *LDL*-холестрола у крви и нормализацији крвног притиска [9]. У нашој интервентној студији, чији је циљ био секундарна превенција кардиоваскуларних догађаја, постигнута је значајна примена немедикаментних терапијских мера, што је потврђено повећањем физичке активности и смањењем броја попушених цигарета.

Престанак пушења цигарета и повећана физичка активност повећавају ниво *HDL*-холестерола [10, 11]. Пушење дувана је водећи фактор ризика за коронарну болест, нарочито код особа које болују од дијабетеса, будући да убрзава оксидацију *LDL*-холестерола, повећава адхезију тромбоцита, изазива коронарну вазоконстрикцију услед коришћења никотина, доводи до хипоксемије услед инхалације угљен-моноксида. Придобити болесника старости до 65 година да прекине с пушењем дувана је вероватно најефикасни-

ји начин за лекара да спречи настанак клиничких последица атеросклерозе [12].

На основу резултата студије *MONICA*, Србија је прва по средњем годишњем повећању вредности свих фактора ризика, што је у корелацији с просечним годишњим повећањем оболевања и умирања од исхемијске болести срца [13]. Резултати истраживања обављеног од 1. децембра 2002. до 30. априла 2003. године показују да се инфаркт миокарда код мушкараца јавља све чешће пре 45. године [14]. Поред превенције инфаркта миокарда, важно је благовремено збрињавање особа с овим догађајем ради смањења смртности. Такође је веома важно утврдити ране предикторе ризика за настанак изненадне срчане смрти после инфаркта миокарда (поремећаји систолне функције леве коморе са симпатовагусним дисбалансом и електричном нестабилношћу) [15]. Значајни мултиваријантни предиктори морталитета две недеље после инфаркта миокарда су *Poincare plot* у нелинеарној краткотрајној анализи као тачка и просечан *RR* интервал током 24 часа мањи од 800 *ms* [16].

Интрацеребрално крварење је тешко обољење које се јавља истовремено с неким другим обољењем. Само 38% болесника после овог крварења преживи прву годину. Хипертензија је главни фактор ризика, који четири пута повећава могућност настанка интрацеребралног крварења. Више од половине ових болесника су они који се не придржавају терапије, не обављају редовне контроле крвног притиска или не знају да болују од хипертензије. Микрокрварења и редуktivне промене у белој мозданој маси, доказане показатељима *MRI*, такође су фактор ризика за ово обољење [17]. Артеријска хипертензија као фактор ризика је чешћа код дубоког церебралног хеморагијског излива него код лобарног супратенторијалног [18].

У нашој проспективној студији применом медикаментне терапије, *ACE* инхибитора и бета-блокатора, успешно је снижен систолни и дијастолни крвни притисак, а заједно са немедикаментном терапијом овај ефекат је постао снажнији. Кан (*Khan*) и аутори истичу да је хипертензија одговорна за настанак дисфункције леве коморе, али и дисфункције ендотела, што води даљем убрзаном развоју атеросклерозе, односно кардиоваскуларним догађајима, инфаркту миокарда и цереброваскуларном инсульту [19].

Тиха микрокрварења у мозгу могу бити удружена с великим интрацеребралним крварењем [22]. Неки аутори истичу да ће боље познавање фактора ризика, патофизиологије и лечења интрацеребралног крварења у будуће помоћи у примарној и секундарној превенцији, као и у проналажењу адекватних терапијских стратегија у превенцији оштећења мозга [23]. Стога је потребно енергично лечити хипертензију применом правилно одабраних и дозираних антихипертензивних лекова (антагонисти калцијума, *ACE* инхибитори, диуретици, дипиридамола, нитрати који успоравају процес атеросклерозе). *ACE* инхибитори су кардиопротективни и нефропротективни, смањују талож-

ње гликозираних протеина на базалну мембрану, делујући вазопротективно на периферији [20].

Примена наведених антихипертензивних медикамената није имала нежељених дејстава, тј. није дошло до повећања нивоа липида, за шта могу бити одговорни неселективни бета-блокатори (примењивани су искључиво кардиоселективни бета-блокатори). Напротив, утврђено је смањење нивоа холестерола испитаника током извођења студије, што се делом може објаснити високом селективношћу бета-блокатора и применом нефармаколошких мера (повећана физичка активност, престанак пушења). Метформин је, поред поправљања гликорегулације, био ефикасан и у снижавању телесне масе, поправљању хиперлипотеинемије, односно дислипидемије, пре свега снижавањем нивоа триглицерида. Снижење вредности триглицерида је последица смањења резистенције на инсулин у периферним ткивима и смањене производње гликозе у јетри испитиваних болесника.

Према наводима неких аутора, висок ниво мокраћне киселине у серуму представља важан фактор ризика за настанак инфаркта миокарда и цереброваскуларног инсулта код болесника старијих од 55 година. Регулација осталих васкуларних фактора у односу на повећан ниво мокраћне киселине у серуму незнатно смањује ризик од настанка цереброваскуларног инсулта [21].

Пре почетка лечења хиполипемцима увек прво треба проверити да ли се болесник придржавао препоручене немедикаментне терапије, те, уколико јесте, применити статине или фибрате према врсти хиперлипотеинемије, односно дислипотеинемије, уз исхрану сиромашну мастима (посебно ограничити унос холестерола), смањење концентрованих угљених-хидрата и физичку активност [24, 25]. Многе студије указују на значај статина у лечењу хиперлипидемије и превенцији цереброваскуларног инсулта и инфаркта миокарда. Ризик од кардиоваскуларних болести се уз примену статина смањује за 35% [26]. Статини имају антиромботички и антиинфламаторни ефекат и стабилизатори су атероматозног плака, тако да је њихова примена оправдана код болести крвних судова мозга и срца повезаних с атеротромбозом [27].

Резултати наше студије су показали да, поред примене хиполипемика, нефармаколошке мере лечења доводе до још значајнијег снижења нивоа липида. Познато је да физичка активност и без губљења на телесној тежини доводи до смањења резистенције на инсулин у периферним ткивима, мишићном и масном ткиву и смањеног ослобађања слободних масних киселина из масног ткива, које су супстрат за синтезу триглицерида у јетри. Фибрати, лек избора за хипертриглицеридемију, представљају агонисте *PPRalpha*, нуклеарног рецептора, који су код испитаника наше студије довели до значајног смањења нивоа триглицерида. Статини су, поред снижавања нивоа укупног холестерола, значајни за снижење нивоа *LDL*-холестерола, инхибицију *HMG-CoA* редуктазе, ензима одго-

ворног за његову синтезу. Поред тога, они могу исполити плеотропне ефекте, тј. побољшати функцију ендотелијума, и поправити функцију леве коморе вероватно повећањем активности *eNOS*.

Нажалост, у нашој земљи одређивање нивоа *C*-реактивног протеина није уврштено у рутинску анализу, мада се последњих година сматра да су повишене вредности *C*-реактивног протеина у уској вези с повишеним крвним притиском и гојазношћу, али и осталим факторима ризика за настанак хроничних незаразних обољења [2]. Посебан изазов за изабране лекаре опште медицине јесте континуирано и доследно лечење фактора ризика који се јављају удружено, као што је, на пример, метаболички синдром [28].

ЗАКЉУЧАК

Резултати студије „Секундарна превенција коронарне болести и цереброваскуларних обољења” недвосмислено потврђују да едукација болесника кроз мере континуиране секундарне превенције кардиоваскуларних и цереброваскуларних обољења доводи до смањења њихове инциденције. Применом медикамената дошло је до значајног смањења фактора ризика, с тим да су се уз истовремену примену немедикаментне терапије постигли много бољи резултати. Очување и унапређење здравља, рано откривање болести и одговарајуће лечење заједнички је задатак сваког појединца, његове породице, здравствених радника и локалне и шире заједнице.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо компанији „Хемофарм” на подршци коју нам је пружила у извођењу студије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Žigić D. Prikaz programa integrisane preventivne zdravstvene zaštite stanovništva od hroničnih nezaraznih oboljenja. In: Žigić D, et al, editors. Faktori rizika I – hronična nezarazna oboljenja: metodološke smernice. Beograd: Katedra opšte medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Sekcija opšte medicine Srpskog lekarskog društva; 1998.
2. Brookes L. As the new definitions of hypertension take hold, the implications for diagnosis, treatment, and disease states make the news. Review article. *Medscape Cardiology* 2006; 10(1).
3. Porter V. Even children have heart disease – especially those who are overweight. Review article. *Medscape Cardiology* 2004; 8(1).
4. Lapčević M, Žigić D, Ivanković D. Arterijska hipertenzija u radu porodičnog lekara. 2nd ed. Beograd: Sekcija opšte medicine Srpskog lekarskog društva; 2004. p.39-45.
5. Pavlović A, Čovičković-Šternić N. Nove indikacije za primenu transkranijalnog doplera – veliki koraci napred. *Srp Arh Celok Arh* 2007; 135(1-2):92-7.
6. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality

- of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2006; 37(6):1583-633.
7. Konstantinović D, Žigić D. Multicentrična studija prevalencije faktora rizika i hroničnih oboljenja (MCS). *Opšta medicina* 1996; 2(2-3):83-127.
 8. Lapčević M, Vuković M. Faktori rizika za hronična nezarazna oboljenja: dvanaestonedeljna prospektivna studija. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132(11-12):415-20.
 9. Leather S. Fruit and vegetables: consumption patterns and health consequences. *British Food Journal* 1995; 97(7):10-7.
 10. Lapčević M, Ivanković D, Ilić D, Žigić D. Dijabetes melitus u radu porodičnog lekara. 2nd ed. Beograd: Sekcija opšte medicine Srpskog lekarskog društva; 2004. p.113-114.
 11. Lalić N, et al. Diabetes mellitus, nacionalni vodič kliničke prakse. Beograd: Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse, Radna grupa za dijabetes; 2002. p.25-35
 12. Đurić D. Epidemiologija, faktori rizika i globalno uspešne intervencije. In: Đurić D, ed. *Ateroskleroza: faktori rizika, patogeneza, terapija, prevencija, sa međunarodno prihvaćenim preporukama za prevenciju ateroskleroze*. Beograd: Društvo fiziologa Srbije; 2005. p.7-15.
 13. Ostojić M, Vasiljević Z, Gajić I, et al. Preporuke za prevenciju ishemijske bolesti srca. Beograd: Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji; 2002. p.13-17.
 14. Lapčević M, Kosi D. Bol u grudima u radu opšte medicine. *Opšta medicina* 2003; 9(3-4):129-38.
 15. Milovanović B, Krotin M, Vuković D, et al. Rani prediktori rizika za nastanak iznenadne srčane smrti posle infarkta miokarda: rezultati ispitivanja 881 bolesnika. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134(11-12):482-7.
 16. Milovanović B, Krotin M, Bisenić V, et al. Prognostički značaj Poincare Plot kao nelinearnog parametra teorije haosa kod bolesnika s infarktom miokarda. *Srp Arh Celok Lek* 2007; 135(1-2):15-20.
 17. Ferro JM. Update on intracerebral haemorrhage. *J Neurol* 2006; 253(8):985-99.
 18. Spengos K, Tsivgoulis G, Zakopoulos N. Blood pressure management in acute stroke: A long-standing debate. *Eur Neurol* 2006; 55(3):123-35.
 19. Velimirović D. Ateroskleroza – morfogeneza. In: Đurić D, editor. *Ateroskleroza: faktori rizika, patogeneza, terapija, prevencija, sa međunarodno prihvaćenim preporukama za prevenciju ateroskleroze*. Beograd: Društvo fiziologa Srbije; 2005. p.15-27.
 20. Tasić I, Mijalković D, Djordjević D, et al. Efekat fozinopriila na progresiju asimptomatske karotidne ateroskleroze i hipertrofiju leve komore kod bolesnika s hipertenzijom. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134(3-4):106-13.
 21. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006; 37(6):1503-7.
 22. Lee SH, Kim BJ, Roh JK. Silent microbleeds are associated with volume of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66(3):430-2.
 23. Ribo M, Grotta JC. Latest advances in intracerebral hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6(1):17-22.
 24. Zamaklar M, Lalić N, Rajković N, et al. Oksidativni LDL i lipidi kao faktori rizika za ishemijsku bolest srca kod obolelih od diabetes melitusa tip 2. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(7-8):529-36.
 25. Čitlučanin G, Trifunović-Balanović D, Jakovljević M. Dislipidemije. In: Žigić D, editor. *Vodič dobre prakse u radu opšte medicine – porodične medicine*. Deo 1. Beograd: Sekcija opšte medicine Srpskog lekarskog društva; 2004. p.12-20.
 26. Amarenco P. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study. Clinical trial update. II World Congress of Cardiology 2006; Barcelona, Spain.
 27. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35:2902-9.
 28. Hastreiter Lj, Micić D. Lečenje metaboličkog sindroma. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134(11-12):550-7.

THE EFFECT OF MEDICAMENTOUS AND NON-MEDICAMENTOUS THERAPY ON LOWERING RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR AND CEREBROVASCULAR EPISODES IN AN INTERVENTIONAL STUDY

Mirjana LAPČEVIĆ¹, Mira VUKOVIĆ², Ivan DIMITRIJEVIĆ³, Nevena KALEZIĆ⁴, Jelena RISTIĆ⁵

¹Health Centre "Voždovac", Belgrade; ²Health Centre, Valjevo; ³Institute for Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; ⁴Emergency Room, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; ⁵Health Centre, Leskovac

INTRODUCTION In a chain of cardiovascular episodes, risk factors (RF) and bad habits represent the first link.

OBJECTIVE The purpose of the study was to determine, during six months, on four examinations (the first, and three follow-ups after the second, fourth and sixth month), the following: physical activity (PA) alteration and the number of cigarettes smoked; the effect of antihypertensive beta-blockers and ACE inhibitors on systolic and diastolic arterial tension; the effect of metmorfin therapy on BMI, glycaemia, total cholesterol level (TCL) and triglycerides in diabetics compared to healthy individuals; the effect of hypolipidaemics on blood TCL and triglycerides in patients with angina pectoris (AP); the effect of betablocker therapy on TCL.

METHOD This was a multicentric interventional study. Secondary prevention of coronary disease and cerebrovascular conditions was applied in the first half of 2005. There were 185 general practitioners from 38 health centres in Serbia, and patients of both sexes were included with the verified diagnosis of coronary disease and/or cerebrovascular condition. They had demographic data verified as well as data of being genetically (non)predisposed for AP, hypertension, myocardial infarction, stroke and diabetes mellitus. Descriptive and differential statistical methods were used for study result analysis.

RESULTS Out of 1,189 patients, there were 51.4% of women and 48.6% of men. The average age was 59.45±9.77 years. The population was homogeneous by sex and the factor of being genetically (non)predisposed for AP. There was a significant difference in examinations in four contacts in PA and cigarette smoking (p<0.0001). Systolic and diastolic pressure, TCL and triglycerides were significantly decreased by medications (p<0.05) and more significantly so associated with non-medicamentous measures (p<0.001). Metmorfin significantly decreased the glycaemic level (p<0.001) both in diabetics and patients with a reduced tolerance level to glucose. In patients who took betablockers, there was lowering of TCL.

CONCLUSION Taking medicaments significantly lowers RF, and more significantly so when associated with a non-medicamentous therapy.

Key words: risk factors; cardiovascular episodes; cerebrovascular episodes; interventional study; medicamentous treatment; non-medicamentous therapy

Mirjana LAPČEVIĆ
Dom zdravlja „Voždovac“
Krivolačka 4-6, 11000 Beograd
Tel.: 011 3080 540
E-mail: mlapcevic@nadlanu.com