

ЕФЕКАТ ФОЗИНОПРИЛА НА ПРОГРЕСИЈУ АСИМПТОМАТСКЕ КАРОТИДНЕ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ХИПЕРТРОФИЈУ ЛЕВЕ КОМОРЕ КОД БОЛЕСНИКА С ХИПЕРТЕНЗИЈОМ

Иван ТАСИЋ¹, Драган МИЈАЛКОВИЋ¹, Драган ЂОРЂЕВИЋ¹, Бранко ЛОВИЋ¹,
Димитрије ЈАНКОВИЋ², Наташа МИЛАДИНОВИЋ-ТАСИЋ², Милан ЛОВИЋ²

¹Институт за превенцију, лечење и рехабилитацију реуматичких и кардиоваскуларних болести
„Нишка бања”, Нишка Бања; ²Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Кардиоваскуларне промене (васкуларне промене, хипертрофија леве коморе) у артеријској хипертензији доприносе повећању кардиоваскуларног морбидитета и mortalитета. Због тога циљ модерне терапијске стратегије није само снижење крвног притиска, већ и нормализовање кардиоваскуларне структуре и функције.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди утицај инхибитора ангиотензин-конвертујућег ензима (ACE инхибитори) фозиноприла на дебљину интимомедијалног комплекса заједничке каротидне артерије и масу леве коморе код болесника с хипертензијом после девет месеци лечења.

Метод рада У студију је укључено 40 болесника с артеријском хипертензијом и ехокардиографски доказаном хипертрофијом леве коморе. Испитаници су сврстани у две групе на основу преписане терапије: групу А чинили су болесници који су лечени фозиноприлом, а групу Б болесници лечени ателололом. Болесници су надгледани девет месеци. Болесници у испитиваним групама нису се разликовали по годинама, полу и метаболичком статусу. Колор дуплекс (Color Duplex) ултрасонографија каротидних артерија рађена је на апарату Acuson Sequoia C236 са високофреквентном линеарном сондом на 8 MHz, и при том је мерен интимомедијални комплекс заједничке каротидне артерије лево и десно у дијастоли на 1,5 cm од врха бифуркације под максималним увећањем. На истом апарату из М-мода и 2D одређивани су маса леве коморе и остали параметри леве коморе.

Резултати После девет месеци забележено је снижење крвног притиска код испитаника обе групе (група А: систолни крвни притисак од 158 mm Hg на 137 mm Hg и дијастолни крвни притисак од 94 mm Hg на 85 mm Hg; група Б: систолни крвни притисак од 164 mm Hg на 137 mm Hg и дијастолни крвни притисак од 87 mm Hg на 84 mm Hg). Дебљина интимомедијалног комплекса код болесника лечених фозиноприлом смањена је за 0,0278±0,03 mm, док је код болесника који нису лечени ACE инхибитором повећана за 0,078±0,13 mm. Маса леве коморе код болесника лечених фозиноприлом смањена је за 5 g (312±72 g према 307±77 g), док је код болесника групе Б повећана за 5 g (323±79 g према 328±58 g). Дијастолна функција изражена преко односа максималних брзина раног (Е) и касног атријалног (А) пуњења леве коморе минимално се поправила код болесника А групе, док се погоршала за 0,1 у групи Б. После девет месеци забележени су велики кардиоваскуларни догађаји код два болесника групе А (инфаркт миокарда и болничко лечење због нестабилне ангине пекторис) и четири болесника групе Б (цереброваскуларни инсулт и болничко лечење због нестабилне ангине пекторис).

Закључак Резултати наше студије су показали да примена фозиноприла код болесника с артеријском хипертензијом и хипертрофијом леве коморе може ефикасно да блокира дебљање интимомедијалног комплекса заједничке каротидне артерије, смањи масу леве коморе и поправи дијастолну функцију леве коморе.

Кључне речи: хипертензија; атеросклероза; каротидне артерије; хипертрофија леве коморе

УВОД

Код болесника с хипертензијом постоји висок ризик од оболевања и умирања од кардиоваскуларних болести. Иако су велике епидемиолошке студије показале ефикасност досадашње антихипертензивне терапије у смањењу ризика од настанка шлога (од 38%) и смањењу укупне смртности (за 21%), ризик од настанка коронарне болести код ових болесника је и даље веома висок (смањење ризика за свега 16%) [1]. Као разлог за то наводе се често и други фактори ризика у хипертензији, као што су лош метаболички статус и генотип, што доводи до убрзаног развоја атеросклерозе, хипертрофије леве коморе и ране смртности упркос примени антихипертензивне терапије.

Ултразвучни преглед каротидних артерија са мерењем дебљине интимомедијалног комплекса и откривањем плака значајно је побољшао могућност предвиђања шлога и инфаркта миокарда. Такође, овај преглед може служити за праћење прогресије асимпто-

матске атеросклерозе. Повећање дебљине каротидног интимомедијалног комплекса је од значаја у предвиђању развоја атеросклерозе, коронарне болести срца и можданог удара [2, 3]. Постоје докази да примена антихипертензивне терапије уз промену начина живота може успорити прогресију коронарне болести срца, чији је показатељ дебљина интимомедијалног комплекса, што може бити од великог значаја у превенцији коронарне болести код особа код којих не постоје симптоми болести [4].

Хипертрофија леве коморе је рана и честа компликација хипертензије и повезана је са повећаним ризиком за настанак лоших кардиоваскуларних догађаја. Ехокардиографско мерење масе леве коморе (М-мод уз контролу из 2D) је показало да је маса леве коморе директни предиктор морбидитета и mortalитета од кардиоваскуларних догађаја. Болесници са хипертрофијом леве коморе имају од два до четири пута већи ризик за настанак кардиоваскуларних компликација, независно од осталих фактора ризи-

ка, као што су хиперхолестеролемија, старост или крвни притисак [5].

Бројне студије су показале корист од регресије хипертрофије леве коморе. Стога се последњих година параметар промене масе леве коморе (регресија или прогресија) користи као показатељ добре или лоше прогнозе болести код болесника с хипертензијом. Међутим, те студије су показале и различиту ефикасност појединих група лекова у регресији хипертрофије леве коморе. Резултати метаанализа су потврдили највећу ефикасност лекова из групе инхибитора ангиотензин-конвертујућег ензима (АСЕ инхибитори) у смањењу масе леве коморе [6]. Резултати најновијих студија ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) [7], LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) [8], ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) [9], међутим, и даље дају контрадикторне резултате. Наиме, резултати студије ALLHAT [7] показали су преимућство диуретика као лека првог избора за лечење хипертензије у односу на АСЕ инхибитор и антагонисте калцијума, док су друге две студије показале да су „новији” антихипертензивни лекови (антагонисти калцијума, АСЕ инхибитори и блокатори АТ1 рецептора) ефикаснији од „старијих” (бета блокатори и диуретици) у превенцији кардиоваскуларних догађаја код високоризичних болесника с хипертензијом.

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је био да се утврди утицај АСЕ инхибитора фозиноприла и бета блокатора атенолола на дебљину интимомедијалног комплекса заједничке каротидне артерије и масу леве коморе код високоризичних болесника с хипертензијом после девет месеци лечења.

МЕТОД РАДА

Критеријуми за укључивање у студију

У студију је укључено 40 болесника с есенцијалном артеријском хипертензијом и ехокардиографски потврђеном хипертрофијом леве коморе који су лечени у Кабинету за хипертензију Института за превенцију, лечење и рехабилитацију реуматичких и кардиоваскуларних болести „Нишка бања” у Нишкој Бањи. Болесници су били стари од 50 до 70 година и сви су били непушачи. Да би били укључени у студију, код болесника су на ехокардиографском налазу морали да буду испуњени следећи критеријуми: индекс масе леве коморе $\geq 134 \text{ g/m}^2$ за мушкарце и $\geq 110 \text{ g/m}^2$ за жене. После недељу дана без терапије систолни крвни притисак код испитаника био је 160-200 *mm Hg*, док је дијастолни крвни притисак био 95-115 *mm Hg*. Критеријуми за искључивање болесника из студије били су: секундарна и малигна хипертензија, преживели кардиоваскуларни догађај (инфаркт миокарда, шлог), инсуфицијенција рада срца (ејекциона фракција мања од 40%), тешка оштеће-

ња циљних органа, значајна аортна стеноза, друга тешка некардиолошка обољења, стеноза каротидних артерија већа од 70% и ограничења за примену неке од метода. На основу терапијског третмана, болесници су сврстани у две групе. Групу А су чинили болесници који су лечени АСЕ инхибитором фозиноприлом у дози од 20 *mg* дневно, а групу Б болесници лечени бета блокатором атенололом у дози од 50 *mg* дневно. Ако после два месеца лечења вредности дијастолног крвног притиска нису биле мање од 90 *mm Hg* или 95 *mm Hg*, односно уколико снижење дијастолног крвног притиска није било веће од 10 *mm Hg*, у терапију је увођен хидрохлортиазид у дози од 12,5 *mg* дневно. Уколико ни после трећег месеца ови услови нису били испуњени, доза фозиноприла, односно атенолола повећана је до највеће, а уколико ни при следећој контроли није постигнута задовољавајућа регулација крвног притиска, у терапију је укључен амлодипин у дози од 5 *mg* дневно (Табела 1). На крају студије на монотерапији фозиноприлом била су три болесника (16%), а на монотерапији атенололом два болесника (12,5%). Комбинована антихипертензивна терапија (највећа доза хидрохлортиазида и амлодипина) на крају студије примењивана је код два болесника лечена фозиноприлом (10,5%) и три болесника лечена атенололом (18,7%).

Мерења

Ехокардиографија

Сви прегледи су рађени на доплер ехокардиографском апарату (*Acuson Sequia C236, USA*) коришћењем сонде од 2,5 *MHz*. Мерење димензија леве коморе вршено је у *M*-моду помоћу дводимензионалне слике срца. Коришћен је парастернални пресек у нивоу врха митралних кусписа. Мерење је вршено у дијастоли по критеријумима Пен (*Penn*) конвенције и обухватало је: дебљину септума (ИВСд), дебљину задњег зида (ЗЗд) и пречник леве коморе (ДдЛК). Из ових параметара, коришћењем Деверо-Рајчекове (*Devereux-Reichek*) формуле $1,04[(\text{ДдЛК} + \text{ИВСд} + 33\text{д})^3 - (\text{ДдЛК})^3] - 13,6$, израчуната је маса леве коморе у грамима. Индекс масе леве коморе (ИМЛК) представља однос површине тела и масе леве коморе изражен у g/m^2 . Критеријум за хипертрофију леве коморе, према Пен конвенцији, био је ИМЛК $\geq 134 \text{ g/m}^2$ за мушкарце и $\geq 110 \text{ g/m}^2$ за жене [10].

Дијастолна функција леве коморе

Дијастолна функција леве коморе одређивана је из трансмитралног протока који је бележен пулсним доплером из апексне позиције трасдјусера коришћењем пресека четири шупљине срца. Узорак је постављан на ниво врха митралног залиска у отвореној позицији. Из трансмитралног протока одређивана је највећа брзина раног (*E*) и касног атријалног (*A*) пуњења леве коморе, као и њихов однос (*E/A*). Вредности брзине изражаване су у *cm/s*. Дијастолна дисфункција дефинисана је односом $E/A < 1$ [11].

ТАБЕЛА 1. Дизајн студије.
TABLE 1. Study design.

Фаза студије Trial phases	Без терапије Without therapy	Период Period									
		1. дан 1 st day	1. месец 1 st month	2. месец 2 nd month	3. месец 3 rd month	4. месец 4 th month	5. месец 5 th month	6. месец 6 th month	7. месец 7 th month	8. месец 8 th month	9. месец 9 th month
Дан/месец Day/month	-7 дана -7 days	1. дан 1 st day	1. месец 1 st month	2. месец 2 nd month	3. месец 3 rd month	4. месец 4 th month	5. месец 5 th month	6. месец 6 th month	7. месец 7 th month	8. месец 8 th month	9. месец 9 th month
Визита Visits	1. 1 st	2. 2 nd	3. 3 rd	4. 4 th	5. 5 th	6. 6 th	7. 7 th	8. 8 th	9. 9 th	10. 10 th	11. 11 th
Терапија Medication	-	Fosinopril 20 mg	Fosinopril 20 mg	Fosinopril 20 mg + 12.5 mg HCTZ*	Fosinopril 40 mg + 12.5 mg HCTZ*	+ Amlodipin 5 mg**	Иста Any	Иста Any	Иста Any	Иста Any	Иста Any
	-	Atenolol 50 mg	Atenolol 50 mg	Atenolol 50 mg + 12.5 mg HCTZ*	Atenolol 100 mg + 12.5 mg HCTZ*	+ Amlodipin 5 mg**	Иста Any	Иста Any	Иста Any	Иста Any	Иста Any
Мерења Measurements											
Клинички преглед Clinical examination	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Крвни притисак и фреквенција рада срца Blood pressure and heart rate	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ЕКГ, каротидни В-мод, ЕХО ECG, B-mode ultrasound, ECHO		○									○
Биохемијске анализе Biochemical analyses	○							○			

HCTZ – хидрохлортиазид; ЕКГ – електрокардиограм; ЕХО – ехокардиограм

HCTZ – hydrochlorothiazid; ECG – electrocardiography; ECHO – echocardiographic methods

* Титрација дозе лекова ако је дијастолни крвни притисак у седећем положају ≥ 90 mm Hg или систолни крвни притисак у седећем положају ≥ 140 mm Hg

** Титрација дозе лекова ако је дијастолни крвни притисак у седећем положају ≥ 90 mm Hg или систолни крвни притисак у седећем положају ≥ 140 mm Hg, али обавезно ако је крвни притисак у седећем положају $\geq 160/95$ mm Hg

* Titration if diastolic blood pressure in sitting position ≥ 90 mm Hg or systolic blood pressure in sitting position ≥ 140 mm Hg

** Titration if diastolic blood pressure in sitting position ≥ 90 mm Hg or systolic blood pressure in sitting position ≥ 140 mm Hg, but is mandatory if blood pressure in sitting position $\geq 160/95$ mm Hg

Колор дуплекс ултрасонографија каротидних артерија

Колор дуплекс (Color Duplex) ултрасонографија каротидних артерија рађена је на апарату *Acuson Sequia C236* са високофреквентном линеарном сондом на 8 MHz. Мерен је интимомедијални комплекс заједничке каротидне артерије (АСС) лево и десно у дијастолу на 1,5 cm од врха бифуркације под максималним увећањем. Највећа измерена вредност одређивана је без присуства плака. Критеријум за плак је сегментно задебљање интимомедијалног комплекса веће од 2,1 mm [12]. За статистичку анализу коришћена је средња вредност добијена из три мерења. У случају разорене структуре адвенције, тај сегмент је изостављан приликом мерења.

Остали дијагностички испитивања

Мерење крвног притиска вршено је сваког месеца живиним манометром у седећем положају. Биохемијске анализе рађене су на почетку и на крају студије у лабораторији Института. Током студије вршена је редовна контрола болесника и праћен евентуални

настанак тешких кардиоваскуларних догађаја (смрт, инфаркт миокарда, шлог, нестабилна коронарна болест, инсуфицијенција рада срца).

Резултати су представљени као средња вредност и стандардна девијација. Значајна разлика одређивана је применом Студентовог *t*-теста. Статистички значајним означене су разлике са вероватноћом $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Испитаници

Основни демографски и биохемијски подаци при укључивању болесника у студију приказани су у табели 2. Није било значајне разлике у основним демографским и биохемијским одликама, као и у трајању хипертензије, сем што је већи број болесника који су лечени фозиноприлом имао метаболички синдром у односу на болеснике лечене атенололом.

Код болесника који су лечени атенололом забележене су веће вредности систолног крвног притиска и мање вредности дијастолног крвног притиска, али та разлика није била статистички значајна. Није било значајне статистичке разлике између ове две групе у

ТАБЕЛА 2. Основне одлике болесника сврстаних у два терапијска режима.

TABLE 2. Baseline characteristics of patients randomly distributed to two treatment regimens.

Одлике Characteristics	Група А (фозиноприл) Group A (Fosinopril)	Група Б (атенолол) Group B (Atenolol)
Болесници (број) Patients (number)	20	20
Старост (просечно, године) Age (mean, years)	63.3±8.7	64.6±8.7
Пол (процент, мушки/женски) Sex (percent, male/female)	60/40	70/30
Трајање хипертензије (године) Duration of hypertension (years)	16.4±5.3	13.9±8.5
BMI (просечно, kg/m ²) BMI (mean, kg/m ²)	29.2±3.9	27.5±3.6
Укупни холестерол (mmol/l) Serum total cholesterol (mmol/l)	6.5±1.4	6.02±1.07
LDL холестерол (mmol/l) Serum LDL-cholesterol (mmol/l)	4.5±1	4.0±0.9
HDL холестерол (mmol/l) Serum HDL-cholesterol (mmol/l)	1.3±0.2	0.9±0.2
Триглицериди (просечно, mg/dl) Serum triglycerides (mean, mg/dl)	2.04±2	1.7±0.6
Глукоза (просечно, mmol/l) Glucose (mean, mmol/l)	6.4±2.3	6.3±0.4
Креатинин (просечно, mg/dl) Creatinine (mean, mg/dl)	113.2±48.2	96±16
Метаболички синдром (број) Metabolic syndrome (number)	11 (55%)	8 (40%)

дебљини интимомедијалног комплекса, маси леве коморе и дијастолној функцији леве коморе (Табела 3).

Критеријуме присуства атероматозног плака испуњавало је шест болесника групе А (један плак имала су два болесника, два плака један болесник, три плака или више њих два болесника), док је у групи Б атероматозне плакове имало пет болесника (један плак имао је један болесник, два плака имала су четири болесника).

ТАБЕЛА 3. Основне клиничке и ехокардиографске одлике болесника сврстаних у два терапијска режима.

TABLE 3. Baseline clinical and echocardiographic data of patients randomly distributed to two treatment regimens.

Одлике Characteristics	Група А (фозиноприл) Group A (Fosinopril)	Група Б (атенолол) Group B (Atenolol)
Болесници (број) Patients (number)	20	20
Клинички систолни крвни притисак (просечно, mm Hg) Clinical systolic blood pressure (mean, mm Hg)	158.2±18.6	163.6±25.4
Клинички дијастолни крвни притисак (просечно, mm Hg) Clinical diastolic blood pressure (mean, mmHg)	93.7±10.9	87.1±12.5
Фреквенција рада срца (просечно, удар/минут) Heart rate (mean, beats/minute)	65.2±9.4	64.7±7.8
Дебљина интимомедијалног комплекса заједничке каротидне артерије (просечно, mm) Common carotid intima-media thickness (mean, mm)	1.02±0.15	0.99±0.24
Маса леве коморе (просечно, g) Left ventricular mass (mean, g)	311.9±71.6	323.1±82.8
Индекс масе леве коморе (просечно, g/m ²) Left ventricular mass index (mean, g/m ²)	161.9±32.7	173.7±36.4
Однос максималних дијастолних брзина E/A (просечно) Peak E/A velocity ratio (mean)	0.89±0.22	0.88±0.3

E/A – однос раног и касног атријалног дијастолног пуњења
E/A – ratio of early/atrial diastolic filling

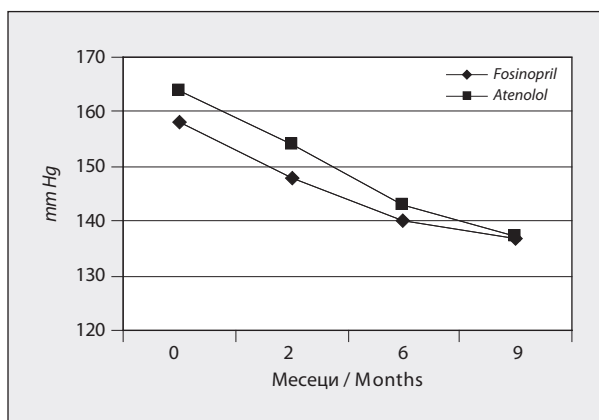
После девет месеци студија је завршена са 19 испитаника лечених фозиноприлом (95%) и 16 испитаника лечених атенололом (80%).

Промене у нивоу крвног притиска и пулса

Крвни притисак се код наших болесника снижавао значајно и постепено код обе групе болесника: од 158/94 mm Hg до 136,9/85 mm Hg код болесника на фозиноприлу и од 164/87 mm Hg до 137,4/84 mm Hg код болесника на атенололу. Значајно снижење крвног притиска забележено је већ после друге посете болесника (два месеца од почетка студије): за 10/4,3 mm Hg код болесника на фозиноприлу и 10/0,5 mm Hg код болесника на атенололу (Графикони 1 и 2). Забележен је већи степен снижења дијастолног крвног притиска код болесника на фозиноприлу него код испитаника који су лечени атенололом, али та разлика није статистички значајна. Просечно снижење крвног притиска на крају студије код болесника на фозиноприлу било је 21/8,4 mm Hg ($p<0,05$), а код болесника на атенололу 26,6/3,1 mm Hg ($p<0,05$ само за систолни крвни притисак) (Графикон 3). Пулс се код болесника лечених фозиноприлом није значајно мењао (просечна фреквенција рада срца на почетку била је 65,2 откуцај у минути, а на крају 65,8 откуцаја у минути), док је код болесника лечених атенололом она снижена од 67 откуцаја у минути на 61 откуцај у минути.

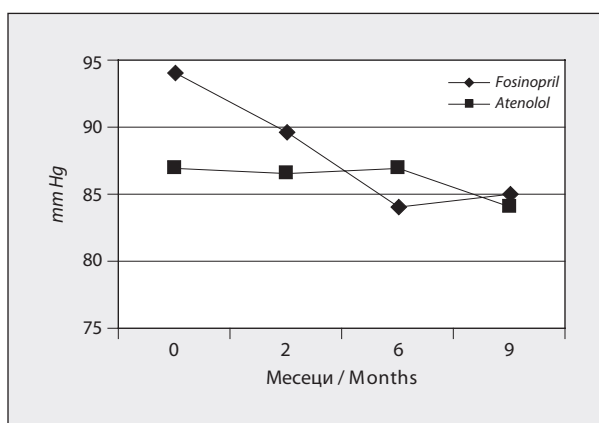
Промене у дебљини каротидног зида у зависности од третмана

У групи А забележено је значајно смањење дебљине интимомедијалног комплекса за 0,028 mm ($p=0,013$), док је у групи Б дошло до повећања дебљине интимомедијалног комплекса за 0,078 mm



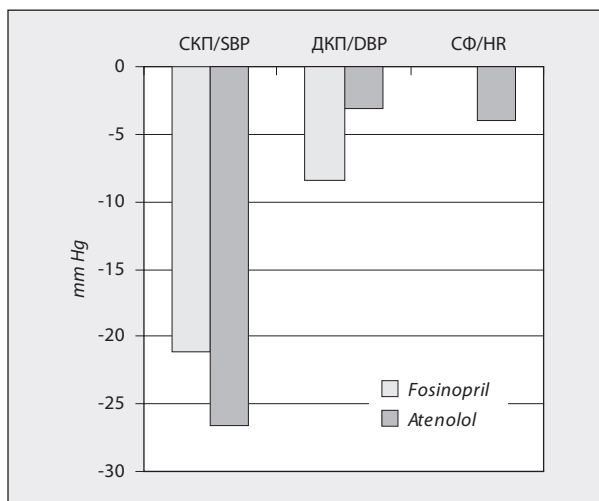
ГРАФИКОН 1. Вредности систолног крвног притиска у току девет месеци.

GRAPH 1. Systolic blood pressure during nine months.



ГРАФИКОН 2. Вредности дијастолног крвног притиска у току девет месеци.

GRAPH 2. Diastolic blood pressure during nine months.



ГРАФИКОН 3. Промена систолног крвног притиска (СКП), дијастолног крвног притиска (ДКП) и фреквенције рада срца (СФ) у току лечења болесника.

GRAPH 3. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) changes during randomized treatment.

($p=0,02$) (Табела 4). Снижење крвног притиска, као и промена фреквенције рада срца нису били у корелацији са променама у дебљини интимомедијалног комплекса.

ТАБЕЛА 4. Промене у дебљини каротидног интимомедијалног комплекса у зависности од третмана.

TABLE 4. Intimo-medial complex changes in relation to treatment.

Група Group	Почетак студије Study baseline	После девет месеци After nine months	p (почетак према крај) p (baseline vs. follow-up)
A (фосиноприл) A (Fosinopril)	1.02±0.15	0.998±0.15	-0.013
Б (атенолол) B (Atenolol)	0.994±0.023	1.072±0.19	0.035

p – статистичка значајност (95-процентни интервал поверења)
 p – statistical significance (95% confidence interval)

Промене у маси леве коморе у зависности од третмана

Применом АСЕ инхибитора и током нашег истраживања испољен је повољан ефекат на регресију хипертрофије леве коморе. У групи болесника на фосиноприлу смањени су маса леве коморе и индекс масе леве коморе, док је минимално побољшана дијастолна функција, која је изражена преко односа E/A . У групи болесника који нису били на терапији АСЕ инхибиторима није дошло до регресије хипертрофије леве коморе, нити до поправљања дијастолне функције (Табела 5). Ове промене нису биле у корелацији са променама у крвном притиску и фреквенцији рада срца.

Кардиоваскуларни догађаји

Током деветомесечног надгледања испитаника у групи А забележена су два тешка кардиоваскуларна догађаја – акутни инфаркт миокарда, који је протекао без акутних компликација, и болничко лечење због нестабилне ангине пекторис, а у групи В четири тешка кардиоваскуларна догађаја – цереброваскуларни инсулт, болничко лечење због новонастале ангине пекторис код три болесника и болничко лечење због дисфункције леве коморе код једног болесника.

ДИСКУСИЈА

Познато је да болесници с хипертензијом имају задебљање интимомедијалног комплекса [13, 14]. Нове студије указују на везу између дебљине каротидног интимомедијалног комплекса и лезија на коронарним артеријама [15]. Ебрахим (*Ebrahim*) са сарадницима [16] указује на повезаност дебљине интимомедијалног комплекса заједничке каротидне артерије са факторима ризика за настанак шлога и преваљеном шлогом. Узимајући у обзир многе резултате који показују повезаност задебљања интимомедијалног комплекса са коронарном болешћу, шлогом и mortalитетом, Комитет Европског друштва за хипертензију (*European Society of Hypertension – ESH*) и Европског друштва кардиолога (*European Society of Cardiology – ESC*) уврстили су ултразвучни преглед срца и ултразвучни преглед каротидних артерија са

ТАБЕЛА 5. Промене у маси леве коморе у зависности од третмана.
TABLE 5. Left ventricle mass changes in relation to treatment.

Параметар Parameter	Група А (фозиноприл) Group A (Fosinopril)	Група Б (атенолол) Group B (Atenolol)
Маса леве коморе (просечно, g) Left ventricular mass (mean, g)	Почетак Baseline	311.9±72
	После девет месеци After nine months	307.3±77
	Промена Change	-4.6
Индекс масе леве коморе (просечно, g/m ²) Left ventricular mass index (mean, g/m ²)	Почетак Baseline	161.9±33
	После девет месеци After nine months	158.2±39
	Промена Change	-3.7
Однос максималних дијастолних брзина E/A (просечно) Peak E/A velocity ratio (mean)	Почетак Baseline	0.89±0.22
	После девет месеци After nine months	0.90±0.15
	Промена Change	+0.1

E/A – однос раног и атријалног дијастолног пуњења
E/A – ratio of early/atrial diastolic filling

мерењем интимомедијалног комплекса у препоручене прегледе код свих болесника с хипертензијом [4].

Други важан проблем у хипертензији, који је и независан прогностички показатељ за лоше кардиоваскуларне догађаје, јесте хипертрофија леве коморе. Ехокардиографија је значајно осетљивији дијагностички метод за утврђивање хипертрофије леве коморе и предвиђање кардиоваскуларног ризика него електрокардиографија. Овај дијагностички поступак може помоћи у прецизнијој класификацији укупног ризика код болесника с хипертензијом и утицати на избор терапије. Код свих наших испитаника је на ехокардиограму уочена хипертрофија леве коморе, док ни код једног болесника на електрокардиограму није забележена хипертрофија леве коморе са систолним оптерећењем леве коморе. Откривање хипертрофије леве коморе и одскора задебљања интимомедијалног комплекса као показатеља лоше прогнозе код болесника с хипертензијом аутоматски је покренуло бројна истраживања чији је циљ био да покажу да ли постоји могућност регресије ових патолошких промена и да ли је постизање регресије повезано са бољом прогнозом болести код ових болесника.

Вердекија (*Verdecchia*) и сарадници [6] су у метаанализи показали да се код особа код којих је постигнута регресија хипертрофије леве коморе антихипертензивним лечењем за 59% смањује ризик од будућих кардиоваскуларних догађаја, за разлику од особа код којих није постигнута регресија или је дошло до прогресије хипертрофије леве коморе. Код људи са сталним, нормалним вредностима масе леве коморе постоји ризик за настанак кардиоваскуларних догађаја као и код особа са регресијом хипертрофије леве коморе.

Резултати наше студије су показали да је регресију ехокардиографске хипертрофије леве коморе код наших болесника могуће спровести. Примена фозиноприла је супериорнија у ехокардиографској регресији хипертрофије леве коморе у односу на примену

атенолола, што се манифестује смањењем масе леве коморе и индекса масе леве коморе. Ово смањење масе леве коморе постигнуто је на рачун смањења дебелине зидова леве коморе, без значајног утицаја на дијастолни пречник леве коморе. Овакав ефекат је сличан нашим раније објављеним резултатима [17].

Метаанализа Џенингса (*Jenings*) и сарадника [18] показала је да лечење ACE инхибиторима изазива већу регресију него лечење осталим лековима за хипертензију. Студија REGAAL (*The Losartan LVH Regression Study*) [19] упоредила је ефекат лечења лосартаном (антагонист ангиотензинских рецептора) и ателололом у трајању од 36 недеља код 225 болесника с хипертензијом и хипертрофијом леве коморе. Лечење ателололом је смањило индекс масе леве коморе за 4,5 g/m², док је после лечења лосартаном ово смањење било 7,4 g/m². У нашој студији је фозиноприл смањило индекс масе леве коморе за 3,7 g/m², док је маса леве коморе смањена за 4,6 g.

Позитиван ефекат фозиноприла код болесника с хипертензијом и хипертрофијом леве коморе огледао се и у смањењу дебелине интимомедијалног комплекса заједничке каротидне артерије. Не само што је заустављена прогресија деблања интимомедијалног комплекса, већ је дошло и до значајног смањења његове дебелине (-0,028 mm; p=0,013). Ово није забележено код болесника лечених ателололом, код којих је дошло до даље прогресије деблања интимомедијалног комплекса. Повољан ефекат доказан је на заједничкој каротидној артерији иако су досадашње студије показале најповољнији ефекат на нивоу бифуркације, док је ефекат на нивоу заједничке каротидне артерије био значајно мањи. Такође је овај ефекат био повезан (иако не статистички значајно) и са мањом учесталашћу лоших кардиоваскуларних догађаја.

Раније студије које су испитивале лечење болесника с хипертензијом показале су значајно бољи ефекат лекова из групе калцијумских антагониста у смањењу прогресије деблања каротидног зида у поређењу са диуретицима [20, 21] и бета блокаторима [22].

Прве две веће студије које су испитивале ефекат АСЕ инхибитора на прогресију дебљања каротидног зида показале су контрадикторне резултате [23, 24]. Тек је студија *PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study)* [25], спроведена на 508 болесника с хипертензијом и хиперхолестеролемијом и асимптоматском каротидном атеросклерозом током две и по године, показала значајно бољи ефекат АСЕ инхибитора фозиноприла на прогресију каротидне атеросклерозе него диуретик хидрохлортиазид. Овај ефекат је независан од смањења крвног притиска и снижења вредности липида, а повољан је независно од примене правастатина.

Код наших болесника при укључивању у студију нису забележени симптоми каротидне и коронарне болести. Међутим, код 11 болесника (од 35, колико их је надгледано до завршетка студије) на почетку студије су дијагностиковани плакови у каротидним артеријама, а код 20 болесника (57%) утврђено је задебљање интимомедијалног комплекса заједничке каротидне артерије (дебљи од 1 mm). Ово су високо-ризици болесници, тако да се тиме може објаснити релативно висок проценат нежељених догађаја.

И фозиноприл и ателнолол су показали сличан ефекат на снижење крвног притиска. Међутим, постизање циљних вредности крвног притиска (мање од 140/90 mm Hg) код највећег броја болесника постигнуто је тек после примене комбиноване терапије. Повољнији ефекат фозиноприла на регресију оштећења циљних органа (интимомедијалног комплекса и хипертрофије леве коморе) може се објаснити бројним хемодинамским ефектима, укључујући ефекат на комплијансу зидова крвних судова, редукцију напредног оптерећења леве коморе неурохуморалном блокадом, спречавањем раста миоцита и блокирањем хипертрофичног ефекта ангиотензина II независно од нивоа крвног притиска [26, 27]. Наши резултати (повољнији ефекат АСЕ инхибитора на регресију хипертрофије леве коморе и регресију дебљине интимомедијалног комплекса) у складу су са препорукама за лечење артеријске хипертензије Европског друштва за кардиологију [4] и нових великих студија које указују на предност „нових” група антихипертензивних лекова у односу на „старије” групе код болесника с хипертензијом и оштећењем циљних органа и већ присутним компликацијама болести.

ЗАКЉУЧАК

Примена фозиноприла код болесника с хипертензијом и оштећењем циљних органа (хипертрофија леве коморе и асимптоматска каротидна атеросклероза) повезана је са већим смањењем масе леве коморе и дебљине интимомедијалног комплекса у односу на примену ателнолола.

ЛИТЕРАТУРА

- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-38.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al; for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid artery intima-media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.
- Held C, Hjelm Dahl P, Eriksson SV, et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001; 22:62-72.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 1011-53.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-6.
- Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 11:895-9.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive 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; 23:2981-97.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):995-1003.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-8.
- Nishimura AR, Jamil Tajik A. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease. Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:8-18.
- Bots M, Evans G, Riley W, Grobbee D. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies. Design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke* 2003; 34:2985-94.
- Armentano R, Graf S, Barra J, et al. Carotid wall viscosity increase is related to intima-media thickening in hypertensive patients. *Hypertension* 1998; 31:534.
- Muiesan ML, Pasini G, Salvetti M, et al. Cardiac and vascular structural changes. Prevalence and relation to ambulatory blood pressure in a middle-aged general population in northern Italy; the Vobarno Study. *Hypertension* 1996; 1046-52.
- Kotsis V, Pitriga V, Stabouli S, et al. Carotid artery intima-media thickness could predict the presence of coronary artery lesions. *Am J Hypertens* 2005; 18:601-6.
- Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30:841-50.
- Tasić SI, Lović B, Ilić S, Đorđević D, Miladinović-Tasić N. Relationship between obesity decrease and regression of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Facta Universitatis* 2002; 9:181-8.
- Jenings G, Wong J. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analyses. *J Hypertens* 1998; 16:S29-S34.
- Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu C, Barrios V, Aurup P, Smith RD, Johansson M, for the REGAAL Study Investigators: Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20:1855-64.
- Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Dal Palti C, Leonetti G, Magnani B, Bessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16:1667-76.
- Simon A, Garipey J, Moyses D, Leveanson J. Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949-54.
- Zanchetti A, Bond M G, Henning M, et al. Calcium antagonist

- lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106:2422-7.
23. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103:919-25.
 24. MacMahon S, Sharpe N, Ganble G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:438-43.
 25. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by Pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of PHYL-LIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 1-6.
 26. Aceto JF, Baker KM. [Sar¹] angiotensin II receptor-mediated stimulation of protein synthesis in chick heart cells. *Am J Physiol* 1990; 258:H806-H813.
 27. Linz W, Schaper J, Weimer G, et al. Ramipril prevents left ventricular hypertrophy with myocardial fibrosis without blood pressure reduction: a one-year study in rats. *Br J Pharmacol* 1992; 107:970-5.

EFFECT OF FOSINOPRIL ON PROGRESSION OF THE ASYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS AND LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Ivan S. TASIĆ¹, Dragan MIJALKOVIĆ¹, Dragan ĐORĐEVIĆ¹, Branko LOVIĆ¹, Dimitrije JANKOVIĆ²,
Nataša MILADINOVIĆ-TASIĆ², Milan LOVIĆ²

¹Institute for Prevention, Treatment, and Rehabilitation of Rheumatic and Cardiovascular Diseases „Niška banja“, Niška Banja;

²University School of Medicine, Niš

INTRODUCTION The cardiovascular changes (vascular structure changes, hypertrophy of the left ventricle) contribute to both the increased cardiovascular morbidity and the mortality of essential hypertension. Therefore, modern treatment strategies should not only target blood pressure (BP) reduction but also normalize cardiovascular structure and function.

OBJECTIVE Aim of the study was to determine the effect of the ACE inhibitor Fosinopril on the intima-media thickness of the common carotid artery and on the left ventricle mass after 9-month treatment of hypertensive patients.

METHOD The study included 40 patients with the arterial hypertension and the left ventricle hypertrophy verified by echocardiography. The patients were randomized on A) ACE-inhibitor - Fosinopril and B) without ACE inhibitor – atenolol, and they were followed up 9 months. The groups were not different by age, sex, and metabolic status. Color Duplex ultrasonography of the carotid arteries was performed by Acuson Sequia C236 with high-frequency linear probe of 8 MHz. The intima-media thickness of the common carotids on the left and the right was measured in diastole at 1.5 cm from the highest point of bifurcation under maximal magnification. Using the same device, the left ventricle mass and other parameters of the left ventricle were determined in M-mode and by means of 2D image.

RESULTS After 9 months, BP in both groups was reduced in similar range (group A: systolic BP from 158 to 137 mmHg, and diastolic BP from 94 to 85 mmHg, and group B: systolic BP from 164 to 137 mmHg, and diastolic BP from 87 to 84 mmHg). The thickness of the intimomedial complex in patients using Fosinopril was decreased by 0.0278 ± 0.03 mm, while in the group of

patients that did not use the ACE-inhibitor, it was increased by 0.078 ± 0.13 mm. The left ventricle mass in patients using Fosinopril was decreased by 5 grams (312 ± 72 g vs. 307 ± 77 g), while in group B patients, it was increased by 15 grams (323 ± 79 g vs. 328 ± 58 g). Diastolic function expressed through relation E/A was improved minimally in the group A, while it worsened by 0.1 in the group B. After 9 months, serious cardiovascular events were recorded (one infarction of myocardium and one hospitalization due to the unstable angina pectoris) in two patients of the group A, while four patients of the group B had serious CV events (1 cerebrovascular stroke and 3 hospitalizations due to unstable angina pectoris).

CONCLUSION The results of our study showed that the application of Fosinopril in patients with the arterial hypertension and the left ventricle hypertrophy could efficiently block further progression of the intima-medial thickness of the common carotid artery, reduce the left ventricle mass, and improve diastolic function of the left ventricle.

Key words: hypertension; arteriosclerosis; carotid arteries; hypertrophy of the left ventricle

Ivan S. TASIĆ
Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju
reumatičkih i kardiovaskularnih bolesti „Niška banja“
18205 Niška Banja
Tel.: 018 214 350
Faks: 018 502 084
E-mail: doradika@eunet.yu