

УТИЦАЈ АЦЕ ИНХИБИТОРА НА ФУНКЦИЈУ ЛЕВЕ КОМОРЕ БОЛЕСНИКА СА ЕСЕНЦИЈАЛНОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ

Дејановић Ј.¹, Иванов И.¹, Шапоња-Живков Д.², Виндиш-Јешић М.², Чурић И.¹, Чикош Ј.¹

¹Институт за кардиоваскуларне болести, Сремска Каменица

²Здравствени центар Зрењанин

EFFECTS OF THE ACE INHIBITORS ON THE LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN THE ESSENTIAL HYPERTENSION

Дејановић Ј.¹, Иванов И.¹, Шапоња-Живков Д.², Виндиш-Јешић М.², Чурић И.¹, Чикош Ј.¹

¹Institute for cardiovascular disease, Sremska Kamenica

²Health Centre Zrenjanin

SUMMARY

In essential hypertension, hemodynamic changes in systolic and diastolic function accompany left ventricular hypertrophy usually. Both of these cardiac function can be detected with echocardiography and were measured during this study. 23 patients with moderate essential hypertension were treated with cilazapril plus small dose of diuretic (hydrochlorothiazide) once daily for 120 days. On the beginning we found diastolic dysfunction, but after the treatment there was a significant improvement in isovolumic relaxation time, early diastolic filling pattern and normalized left ventricular early/atrial filling ratio. Cilazapril + diuretic combination in a dose once daily controlled blood pressure satisfactory, too. Parameters of systolic function were in the normal levels and there were no significant changes between the two determinations. Thickness of the interventricular septum and posteroinferior wall did not change significantly after 16 weeks of therapy, probably because of too short time of investigation.

Key words: Essential hypertension, Diastolic function, Echocardiography, Cilazapril + Hydrochlorothiazide.

САЖЕТАК

У артеријској хипертензији хемодинамске промене систолне и дијастолне функције су најчешће повезане са хипертрофијом миокарда леве коморе. Обе ове функције се могу одредити ехокардиографским прегледом. Двадесет три болесника са умереном есенцијалном хипертензијом су лечена 16 недеља са цилазаприлом у комбинацији с малим дозама диуретика (хидрохлортијазида). На почетку испитивања нађена је дијастолна дисфункција, али је после наведеног периода дошло до значајног побољшања времена изоволуметријске релаксације, брзине раног дијастолног пуњења и скоро нормализовања односа брзина раног и касног пуњења леве коморе. Једнократна дневна доза ове комбинације лекова била је довољна и за добру регулацију крвног притиска. Параметри систолне функције леве коморе су били у границама нормале и ту није дошло до статистички значајних побољшања. Дебљина зидова леве коморе није промењена, могуће због кратког интервала праћења болесника.

Кључне речи: Есенцијална арт. хипертензија, Дијастолна функција, Ехокардиографија, Цилазаприл+Хидрохлортијазид.

УВОД

Значај повишеног крвног притиска као фактора ризика за коронарну болест, срчану инсуфицијенцију, цереброваскуларна обољења и реналну инсуфицијенцију давно је доказан у многобројним епидемиолошким студијама (1). Такође, у поређењу са нормотензивним особама, код хипертоничара су много чешће присутни други фактори ризика (шећерна болест, инсулинска резистенција, дислипидемије и друго). Јавља се у више од две трећине особа преко 65 година што је довољно узнемирујући податак да се на време открије и лечи ово обољење. Особе са високо нормалним притиском имају два пута већи ризик за настанак хипертензије у односу на особе са нижим притиском, док је тај ризик двоструко већи за сваки пораст од 20mm Hg систолног притиска, односно 10mm Hg дијастолног притиска (2).

У доказаној хипертензији најважније хемодинамске абнормалности су пораст периферног отпора и

бубрежног васкуларног отпора. Хипертензија је обољење углавном асимптоматско, али захтева дуготрајно и упорно лечење. Због тога је веома важна толеранција, нусефекти и дневно дозирање лека јер је показано да чак око 50-60% болесника прекида лечење у периоду од 6 месеци (3), а 23-37% лечених хипертоничара нема пожељан ниво дијастолног притиска (испод 90mmHg) (4). Последњих деценија водећа стратегија у лечењу хипертензије и конгестивне срчане слабости је инхибиција ангиотензин конвертирајућег ензима (АЦЕ). Како АЦЕ није специфични ензим то и АЦЕ инхибитори не спречавају само стварање ангиотензина већи кининазе II (одговорне за разградњу брадикинина), енцефалина и других биолошки активних пептида (5).

Пратили смо током рада, могуће промене ехокардиографских параметара, показатеља систолне и дијастолне функције леве коморе, у особа са есенцијалном

хипертензијом лечених једнократно дневном дозом цилазаприла у комбинацији с малим дозама диуретика (хидрохлортиазида).

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

У рад су укључена 23 болесника (14 мушкараца и 9 жена), старости 36-57 година, просечне доби 51 год., а сви су имали есенцијалну хипертензију која није редовно и одговарајуће лечена. Седам болесника је имало придружено неко друго обољење: четворо шећерну болест, а троје коронарну болест у облику стабилне ангине пекторис.

Средњи индекс телесне масе (BMI) је био $27 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$. Критеријум за уврштавање у рад била је хипертензија дефинисана средњим дневним дијастолним притиском између 90-110 mmHg, добијено 24-х амбулаторним мерењем крвног притиска. Особе које су претходно узимале терапију биле су две недеље без медикамената ("washout period") после чега су сви испитаници добили 5mg цилазаприла + 12.5mg хидрохлортиазида дневно у једној дози.

На почетку и крају испитивања (0. и 120. дана) урађено је мерење крвног притиска у седећем положају (одређена је средња вредност из три узастона мерења), 24-х амбулаторно мерење крвног притиска и ехокардиографски преглед. М-mode и дводимензионалном ехокардиографијом измерене су дебљине интервентрикуларног септума, постероинфериорног зида, систолни и дијастолни дијаметар леве коморе, енддијастолни волум леве коморе (EDV), ендсистоли волумен леве коморе (ESV) као и ударни волумен леве коморе (UV), ејекциона фракција (EF) и фракција скраћења (FS) као параметри систолне функције. Пулсним Doppler прегледом, као показатељи дијастолне функције леве коморе, одређени су максимална брзина Е таласа (VE), максимална брзина таласа А (VA), однос VE/VA и време изоволуметријске релаксације (IVRT). Мерења су рађена по препорукама Америчког друштва за ехокардиографију (6). За израчунавање волумена EDV и ESV коришћена је Simpsonova формула, а сви параметри су изражени као средња вредност мерења три узастопна сигнала.

РЕЗУЛТАТИ

Ефекти на крвни притисак

Испитивање је завршила 21 особа. Један хипертоничар је на крају треће недеље имао знаке хипотензије а један је одустао из непознатих разлога.

Средњи систолни притисак је снижен са 161 ± 15 на $142 \pm 3 \text{ mmHg}$, а средњи дијастолни са 104 ± 2 на $91 \pm 4 \text{ mmHg}$ ($p < 0,01$, одн. $p < 0,001$) док се срчана фреквенција није мењала (Табела 1).

Петнаест болесника (71%) је добро реаговало на терапију што је показано и 24-х мониторингом крвног притиска.

Ефекти на систолну функцију леве коморе

Средња вредност ејекционе фракције је 64 ± 11 % пре и 63 ± 10 % 120. дана лечења. Фракција скраћења се променила са 37 ± 6 % на 38 ± 8 %, а ударни волумен од $58 \pm$

4 ml на $60 \pm 3 \text{ ml}$. Промене ејекционе фракције, фракције скраћења и ударног волумена између два мерења су не-сигнификантне (Табела 2.).

Ефекти на дијастолну функцију леве коморе

Максимална брзина таласа Е је била $68 \pm 17 \text{ cm/sec}$ пре и $71 \pm 18 \text{ cm/sec}$ на крају посматраног периода лечења. Овај пораст је статистички значајан ($p < 0,01$) (Табела 3). Супротно, максимална брзина таласа А је значајно снижена, са $86 \pm 18 \text{ cm/sec}$ на $82 \pm 20 \text{ cm/sec}$ ($p < 0,01$). Као последица ових промена и однос VE/VA показује значајан пораст између одређивања пре и после увођења терапије ($0,81 \pm 0,3$ и $0,95 \pm 1$, $p < 0,01$). Време изоволуметријске релаксације је значајно скраћено са $124 \pm 10 \text{ msec}$ на $111 \pm 7 \text{ msec}$ ($p < 0,05$).

Табела 1. - Амбулаторно мерење крвног притиска.

Параметри	Дан 0	Дан 120	Ниво знача.
Систолни притисак (mmHg)	162 ± 15	141 ± 7	$p < 0,01$
Дијастолни притисак (mmHg)	104 ± 2	91 ± 4	$p < 0,001$
Срчана фреквенца (ud/min)	74 ± 9	71 ± 4	$p < 0,14$

Табела 2. - Ефекти терапије на дијастолне функције леве коморе.

Параметри	Дан 0	Дан 120	Ниво знача.
VE (cm/sec)	68 ± 17	71 ± 18	$p < 0,01$
VA (cm/sec)	86 ± 18	82 ± 20	$p < 0,01$
VE/VA (cm/sec)	$0,81 \pm 0,3$	$0,95 \pm 0,7$	$p < 0,01$
IVRT (msec)	124 ± 10	111 ± 7	$p < 0,05$

VE - брзина таласа Е; VA - брзина таласа А; VE/VA - однос брзине таласа Е и брзине таласа А; IVRT - време изоволуметријске реакције

Табела 3. - Ефекти терапије на морфолошке карактеристике и систолну функцију леве коморе.

Параметри	Дан 0	Дан 120	Ниво знача.
IVSd (cm)	$1,18 \pm 0,1$	$1,18 \pm 0,08$	$p > 0,05$
PWLd (cm)	$1,09 \pm 0,06$	$1,07 \pm 0,06$	$p > 0,05$
EF (%)	64 ± 11	63 ± 10	$p > 0,05$
UV (ml)	58 ± 4	60 ± 3	$p > 0,05$
FS (%)	37 ± 6	38 ± 8	$p > 0,05$

IVSd - дебљина интервентрикуларног септума у дијастоли; PWLd - дебљина постероинфериорног зида у дијастоли; EF - ејекциона фракција; UV - ударни волумен; FS - фракција скраћења.

ДИСКУСИЈА

Хронолошки гледано, дијастола леве коморе се прва модификује током артеријске хипертензије и увек претходи систолној слабости. Она је обично последица повећаног афтерлоада и вентрикуларне хипертрофије, али може настати и у условима без хипертрофије. За већину показатеља вентрикуларног пуњења доказано је да су одређени брзином релаксације коморе, притиском у левој преткомори и комплијансом леве коморе, а сваки делује на другачији начин (7). На пуњење леве коморе у раној дијастоли утичу површина митралног отвора и

атриовентрикуларни градијент. Градијент зависи од великог броја фактора: релаксације и крутости леве коморе, као и од функционалних карактеристика леве преткоморе (посебно притиска). Систолна функција је у блиској вези са релаксацијом, због чега је снижење ејекционе фракције леве коморе обично праћено продужењем релаксације што је у зависности од систолног оптерећења; зато редукција афтеролоада доприноси комплетнијем пуњењу и бољој перформанси коморе.

Време изоволуметријске релаксације сматра се добрим неинвазивним индексом вентрикуларне релаксације, може се мерити пулсним или континуираним Doppler-ом (ми смо се користили континуираним као у већини студија) и у младих здравих особа је релативно кратко. Са смањењем коморске релаксације продужава се ово време и снижава рани трансмитрални градијент притисака онолико дуго колико се атријални притисак одржава у границама нормале (8). Ово, заузврат, снижава брзину раног пуњења леве коморе, смањује удео раног пуњења леве коморе и продужава време децелерације. Преткомора се мора, компензаторно, снажније контраховати, повећати ударни волумен и тако обезбедити већи волумен пуњења (одн. већи прелоад). Резултат је повећано учешће преткоморске контракције у пуњење леве коморе. Хипертензија је повезана с порастом дијастолне крутости леве коморе која је потенцирана гојазношћу и ненормалним метаболизмом угљених хидрата (9). често је скраћење дијастолне релаксације (што доводи до спорог дијастолног пуњења) први знак хипертензивног обољења срца (10). Ехокардиографски преглед с Doppler ултразвуком је најчешће примењивана метода у праћењу хипертоничара јер је репродукцибилна и неинвазивна за болесника и лекара, иако је златни стандард за евалуацију дијастолне функције леве коморе вентрикулографија (11).

У наших испитаника, на основу продужења времена изоволемичне релаксације, снижења брзине Е таласа, продужења времена децелерације таласа брзог пуњења и повећања ударног волумена преткоморе, постоји, дакле, абнормално релаксације леве коморе и већ развијени компензаторни механизми који успевају да одрже неопходан прелоад те су испитаници без тегоба, чак и у напору. Најчешћи, могли бисмо га назвати физиолошки узрок продужења времена изоволуметријске релаксације је старење које у нашем раду не може имати утицаја на налаз с обзиром на селекцију испитаника.

Продужено време изоволуметријске релаксације, скраћено време брзог пуњења, а продужено пасивно пуњење леве коморе су параметри на које могу утицати антихипертензивни лекови. Многе студије су показале побољшање дијастолне функције са антихипертензивном терапијом, али то покушавају да повежу са регресијом хипертрофије зида леве коморе (12). Сматра се да АЦЕ инхибитори могу изазвати регресију фибринозног ткива, чија је концентрација главна одредница крутости леве коморе, и нормализацију миокардне структуре и функције (13). Могуће да је ефекат цилазаприла на хуморалне факторе, нарочито ткивни АЦЕ, одговоран за динамику промене дијастолне функције, али то и даље остаје предмет расправа.

Резултати овог рада показују да комбинација АЦЕ инхибитора с малом дозом диуретика задовоља-

вајуће регулише умерену есенцијалну хипертензију и то систолни и дијастолни притисак, а да при томе не утиче на срчану фреквенцу значајно је побољшана дијастолна функција леве коморе што се огледа у већој брзини Е таласа и мањој брзини А таласа, приближавању односа VE/VA нормали као и скраћењу времена изоволуметријске релаксације, што налазе и други аутори (10,12, 14). Параметри систолне функције су у границама нормале. Није дошло до промене дебелине интервентрикуларног септума и постериорног зида леве коморе што се може тумачити краткоћом посматраног периода лечења. Способност АЦЕ инхибитора да репарира ненормалну срчану структуру и побољша дијастолну функцију леве коморе представља охрабрење у превенцији срчане слабости у хипертензивних болесника.

ЛИТЕРАТУРА

- McMahon R, Peto R., Cutler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
- Zanchetti A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? *Am J Hypertens* 1997; 10: 223S-229S.
- Jones JK. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *Br med J* 1995; 11:293-5.
- Menard J. Improving hypertension treatment: Where should we put our efforts—new drugs, new concepts or new management? *Am J Hypertension* 1992; 8 (Suppl 120): 252S-258S.
- Meredith PA., Elliott HL., eds. ACE inhibition and 24-hour control of blood pressure. London: Science Press, 1997.
- Sahn DJ., DeMaria A., Kisslo J., Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1071-83.
- Paillole C., Dahan M., Paycha F., Solal AC., Passa P., Gourgon R. Prevalence and significance of left ventricular filling abnormalities determined by Doppler echocardiography in young type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1010-16.
- Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlews S, Weyman AE. Combined influence of left ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1988; 78: 672-83.
- Obradović V., Obradović-Tomašević B., Putniković B., Maglič G., Pavlovski K., Lisulov D., Dekleva M. Dijastolna insuficijencija srca i lečenje. *Kardiologija* 1998; 3: 69-78.
- Hartford M., Wikstrand J., Wallentin I., Ljungman S., Wilhelmsen L., Berglund D. Diastolic function of the heart in untreated primary hypertension. *Hypertension* 1984; 6: 329-38.
- Jung R. Dijagnostika hemodinamike leve komore invazivnim ispitivanjem. U: Vindiš-Ješić M, ed. *Dijagnostika dinamike leve komore*. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2000: 97-130.
- Shahi M., Thom S., Poulter N., Sever PS., Foale RA. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function. *Lancet* 1990; 336: 458-61.
- Liebson PR. Clinical studies of drug reversal of hypertensive LVH. *Am J Hypertens* 1990; 3: 512-7.
- Plehn G., Schannwell CM., Marx R., Perings CH., Schoebel FC., Strauer BE. Doppler echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with mild arterial hypertension. XXII Congress of the European Society of Cardiology, 2000, 26-30 Aug, Amsterdam. *Eu Heart J* 2000; 21 (Abstract suppl): P 636.