

Losartan i enalapryl w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym — wpływ na masę i funkcję lewej komory

Losartan and Enalapril in the Treatment of Essential Hypertension — Effect on Left Ventricular Mass and Function

Summary

Background The aim of the study was to assess the effect of losartan and enalapril on arterial blood pressure and left ventricular mass and selected parameters of its function in patients with hypertension.

Material and methods Examinations were performed in 61 subjects (43 men and 18 women) aged 37–70 years (mean $56,8 \pm 8$). Losartan was applied in 31 subjects in a dose 50 mg/24 h, while enalapril in 30 subjects in a dose 10–20 mg/24 h for 12 months. 17 subjects on losartan and 18 on enalapril had left ventricular hypertrophy. Arterial pressure measurements and echocardiography were performed before and after 1, 3, 9 and 12 months of treatment.

Results In the initial period of the therapy greater hypotensive effect was observed in the group of patients without ventricular hypertrophy; after 3 months losartan and enalapril hypotensive effect was similar in subjects with and without ventricular hypertrophy. Left ventricular mass index decreased, ejection fraction increased after 3–6 months of losartan and enalapril therapy, while early to atrial peak flow velocity ratio (E/A) increased after 1–3 months of the therapy.

Analysis of the changes of echocardiographic parameters values showed that left ventricular mass index decreased only in the group of patients with left ventricular hypertrophy.

Conclusion Losartan and enalapril demonstrate similar hypotensive effect and similar effect on left ventricular mass and function in subjects with essential hypertension.

key words: losartan, enalapril, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy

Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 1, pages 21–28.

Wstęp

Przerost lewej komory (LVH — *left ventricular hypertrophy*) występuje u 20–80% chorych z nadciśnieniem tętniczym w zależności od badanej populacji i przyjętych kryteriów diagnostycznych [1]. Jak wykazały rezultaty badania *Framingham*, wzrost masy mięśnia lewej komory jest niezależnym czyn-

nikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u osób z nadciśnieniem tętniczym [2]. Jej zmniejszenie może być związane z poprawą prognozy [3].

Obciążenie ciśnieniowe lub objętościowe prowadzi do wzrostu aktywności enzymu konwertującego angiotensynę, stężenia aldosteronu i angiotensyny II, które odgrywają zasadniczą rolę w rozwoju LVH [4, 5]. Obniżenie stężenia angiotensyny II po leczeniu inhibitorami ACE może być odpowiedzialne za korzystne efekty leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym. Jednak istnieje inny sposób konwersji angiotensyny I do angiotensyny II (enzym sercowy — chymaza, katepsyna G i tonina) i mimo hamowania ACE znaczna ilość angiotensyny II może być obecna, zwłaszcza w sercu [6]. Ponieważ efekty działa-

Adres do korespondencji: dr med. Aleksander Goch
Klinika Kardiologii Wojskowej Akademii Medycznej
ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź
tel.: (042) 639–35–61, tel./faks: (042) 633–76–78

 Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428–5851

nia angiotensyny II zachodzą poprzez receptor AT₁, jego blokowanie może mieć wpływ na regresję LVH u osób z nadciśnieniem tętniczym, na co wskazują dotychczasowe obserwacje [7].

Celem podjętych badań była ocena wpływu blokeru receptora angiotensyny (AT₁), losartanu i inhibitora ACE — enalaprylu na ciśnienie tętnicze, masę lewej komory oraz na wybrane parametry jej funkcji w czasie długotrwałej jednorocznej monoterapii.

Materiał i metody

Do badań zakwalifikowano 120 chorych z rozpoznanym łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym potwierdzonym 24-godzinny monitorowaniem ciśnienia tętniczego metodą Holtera. Badania zgodnie z protokołem ukończono u 61 chorych.

Szczegółową charakterystykę badanych przedstawiono w tabeli 1. Nie stwierdzono różnic statystycznych parametrów charakteryzujących grupy. Pacjenci nie byli wcześniej leczeni hipotensyjnie lub nie otrzymywali leków przeciwnadciśnieniowych przez co najmniej 2 tygodnie poprzedzające badania.

Po 2-tygodniowym leczeniu nefarmakologicznym chorych z wartościami ciśnienia rozkurczowego (DBP — *diastolic blood pressure*) między 90 a 114 mm Hg

metodą otwartą wybierano losowo do leczenia równolegle losartanem lub enalaprylem. Do długotrwałej terapii kwalifikowano chorych, u których efekty hipotensyjne uzyskano, stosując monoterapię {obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP — *systolic blood pressure*) < 140 mm Hg lub DBP < 90 mm Hg}, po 3 miesiącach leczenia. Nie kwalifikowano do badań chorych z zastoinową niewydolnością krążenia, z wtórnym oraz złośliwym nadciśnieniem tętniczym, niestabilną dławicą piersiową, po przebytych zawałach serca oraz po przebytych udarach mózgu bądź epizodach naczyniowo-mózgowych, chorych z niewydolnością nerek i wątroby, kolagenozami oraz z zaburzeniami elektrolitowymi.

Losartan stosowano w dawce 50 mg (grupa I) leczenie enalaprylem rozpoczynano od dawki 2 razy 5 mg i stopniowo zwiększano dawkę przy braku efektu hipotensyjnego (u 18 chorych) do 2 razy 10 mg/dobę. Średnia dawka enalaprylu wynosiła 16,7 mg/dobę. Ponadto u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową stosowano długodziałające nitraty bądź doraźnie nitroglicerynę, zaś u chorych z hiperlipidemią — statyny.

Pomiary ciśnienia tętniczego wykonywano za pomocą sfigmomanometru rtęciowego u osób w pozycji siedzącej, po 5-minutowym odpoczynku, co najmniej 3-krotnie w odstępach 5-minutowych. Średnią obliczono z 2 ostatnich pomiarów. Pomiarów

Tabela 1. Charakterystyka badanych
Table 1. Characteristics of the patients

	Grupa I Losartan	Grupa II Enalapryl
Liczba badanych	31	30
Średni wiek	55 ± 9	58 ± 8
Płeć M/K	22/9	20/10
Wzrost [cm]	168 ± 9,1	166 ± 8,9
Masa ciała [kg]	76 ± 9,2	78 ± 10,7
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	27,3 ± 1,4	28,2 ± 1,7
Czas trwania nadciśnienia tętniczego (miesiące)	74 ± 31	82 ± 41
Średnia wartość SBP [mm Hg]	165 ± 11,2	168 ± 9,6
Średnia wartość DBP [mm Hg]	102 ± 6,1	100 ± 4,9
Częstotliwość serca (uderzeń/min)	71 ± 6	75 ± 8
LVH w USG (%)	54,8	60,0
Hiperlipidemia (%)*	74,2	66,6
Palący tytoń	41,9	36,6
Stabilna dławica piersiowa (%)	67,7	63,3
Cukrzyca typu 2 (%)	6,7	13,3

*Stężenie cholesterolu całkowitego > 200 mg%, stężenie cholesterolu frakcji LDL > 130 mg%, stężenie triglicerydów > 200 mg%

ciśnienia tętniczego dokonywano w tych samych warunkach, w godzinach 8.30–10.00 przed włączeniem chorych do leczenia farmakologicznego i co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące leczenia, a następnie raz w miesiącu.

Przed leczeniem, po 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącach stosowania losartanu lub enalaprylu, wykonano u chorych echokardiograficzne przezklatkowe badanie dopplerowskie aparatem Acuson 128 za pomocą sondy echokardiograficznej o częstotliwości 3,5 MHz. Badanie przeprowadzono w godzinach porannych, u pacjentów na czczo, po 30-minutowym odpoczynku w pozycji leżącej.

Masę lewej komory (LVM — *left ventricular mass*) obliczono według wzoru Penna [8]:

$$LVM = 1,04 (LVIDD + IVST + PWT)^3 - LVID^3 - 13,6,$$

gdzie:

LVIDD (*left ventricular internal diastolic diameter*) — końcoworozkurczowy wewnętrzny wymiar lewej komory serca,

IVST (*interventricular septal thickness*) — grubość przegrody międzykomorowej,

PWT (*posterior wall thickness*) — tylna ściana.

Obliczono również wskaźnik masy lewej komory (LVMI — *left ventricular mass index*): $LVMI = LVM / \text{powierzchnia ciała}$. Ponadto obliczono stosunek wczesnego do późnego napływu mitralnego (EV/AV) i wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory (EF — *ejection fraction*). Jako kryterium przerostu lewej komory przyjęto LVMI dla mężczyzn powyżej 130 g/m^2 i dla kobiet powyżej 110 g/m^2 .

Przed leczeniem, w czasie jego trwania i po leczeniu wykonywano badanie przedmiotowe, EKG oraz

badania laboratoryjne (morfologia krwi, liczba płytek krwi, lipidogram, stężenie mocznika, kreatyniny, sodu, potasu, glukozy i kwasu moczowego w surowicy oraz wykonywano analizę moczu).

Protokół leczenia został zaakceptowany przez Komisję Etyczną.

Obliczenia statystyczne wyników badań wykonano za pomocą pakietu statystycznego Statistica 5,1 PL. W celu porównania dwóch cech sprawdzono, jakim rozkładom one podlegały. W przypadku, gdy obie cechy podlegały rozkładowi normalnemu zastosowano test t-Studenta, w przypadku, gdy przynajmniej jedna cecha miała rozkład różny od normalnego zastosowano test Wilcoxon.

Wyniki

Ciśnienie tętnicze

Leczenie losartanem i enalaprylem spowodowało istotne statystycznie obniżenie SBP i DBP po miesiącu stosowania leków (tab. II). Najniższe wartości SBP i DBP obserwowano po 6 miesiącach leczenia (tab. II). Analiza zmian wartości ciśnienia tętniczego w czasie leczenia chorych z przerostem i bez przerostu mięśnia sercowego wykazała, iż stopień obniżenia ciśnienia tętniczego u chorych leczonych losartanem był zbliżony w grupie z LVH i bez niego (tab. III). Natomiast u pacjentów stosujących enalapryl stopień obniżenia ciśnienia tętniczego po miesiącu leczenia był istotnie wyższy u osób bez LVH (tab. IV). Wyższe efekty hipotensyjne w początkowym okresie leczenia uzyskiwano u chorych bez LVH leczonych zarówno losartanem, jak i enalaprylem (tab. II).

Tabela II. Zmiany ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w czasie leczenia losartanem (grupa I) i enalaprylem (grupa II)

Table II. Changes in systolic and diastolic blood pressure during losartan (group I) and enalapril (group II) therapy

Czas badania		I (n = 31)		II (n = 30)	
		SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
Przed leczeniem		165 ± 13,2	102 ± 6,1	168 ± 10,6	100 ± 4,9
Po leczeniu	1 miesiąc	152 ± 14,1*	94 ± 9,8*	147 ± 12,2 *	93 ± 7,3*
	3 miesiące	141 ± 12,7*	89 ± 8,2*	142 ± 14,7*	97 ± 6,9 *
	6 miesięcy	130 ± 15,3*	87 ± 7,3*	134 ± 12,5*	83 ± 9,3*
	9 miesięcy	136 ± 13,8*	84 ± 7,5*	137 ± 13,9*	86 ± 6,4*
	12 miesięcy	135 ± 14,4*	86 ± 8,1*	136 ± 12,2*	88 ± 7,3*

n — liczba badanych, *różnice statystycznie istotne ($p < 0,05$) w stosunku do wartości wyjściowych, średnia arytmetyczna ± odchylenie standardowe

Tabela III. Wartości ciśnienia tętniczego w czasie leczenia losartanem chorych z przerostem (A) i bez przerostu (B) lewej komory. Pozostałe oznaczenia jak w tabeli II

Table III. Arterial blood pressure values during losartan therapy of patients with myocardial hypertrophy (A) and without hypertrophy (B). Other determinations as in table II

Czas badania		A (n = 17)		B (n = 14)	
		SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
Przed leczeniem		167 ± 14,8	103 ± 6,4	163 ± 15,1	102 ± 6,7
Po leczeniu	1 miesiąc	155 ± 14,3	95 ± 9,8	148 ± 13,6	94 ± 10,3
	3 miesiące	145 ± 12,2	90 ± 9,4	136 ± 13,9	87 ± 7,8
	6 miesięcy	132 ± 13,5	88 ± 7,8	129 ± 13,3	87 ± 9,9
	9 miesięcy	136 ± 14,6	86 ± 8,1	137 ± 14,8	83 ± 9,6
	12 miesięcy	136 ± 15,2	88 ± 8,8	135 ± 14,1	85 ± 9,1

Tabela IV. Wartości ciśnienia tętniczego w czasie leczenia enalaprylem chorych z przerostem (A) i bez przerostu (B) lewej komory. Pozostałe oznaczenia jak w tabeli II

Table IV. Arterial blood pressure values during enalapril therapy of patients with myocardial hypertrophy (A) and without hypertrophy (B). Other determinations as in table II

Czas badania		A (n = 18)		B (n = 12)	
		SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
Przed leczeniem		170 ± 12,8	102 ± 5,6	167 ± 11,6	99 ± 5,3
Po leczeniu	1 miesiąc	151 ± 15,2	97 ± 8,1	144 ± 15,6	90 ± 8,2*
	3 miesiące	146 ± 13,8	89 ± 7,3	139 ± 14,2	86 ± 6,9
	6 miesięcy	133 ± 15,0	85 ± 8,2	136 ± 14,5	82 ± 8,4
	9 miesięcy	138 ± 14,8	85 ± 7,1	138 ± 15,1	86 ± 6,8
	12 miesięcy	139 ± 14,7	89 ± 7,8	139 ± 13,9	87 ± 7,5

*różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$) między kolumnami 1 i 3 oraz 2 i 4

Tabela V. Zmiany wskaźnika masy lewej komory, frakcji wyrzutowej i stosunku wczesnego do późnego napełniania lewej komory w czasie leczenia losartanem (grupa I) i enalaprylem (grupa II). Pozostałe oznaczenia jak w tabeli II

Table V. Changes in left ventricular mass index, ejection fraction and early to atrial peak flow velocity ratio during losartan (group I) and enalapril (group II) therapy. Other determination as in table II

Czas badania		Grupa I (n = 31)			Grupa II (n = 30)		
		LVMI [g/m ²]	EF (%)	EV/AV	LVMI [g/m ²]	EF (%)	EV/AV
Przed leczeniem		141 ± 23	56 ± 4,2	0,88 ± 0,23	144 ± 19	53 ± 6,5	0,81 ± 0,18
Po leczeniu	1 miesiąc	138 ± 28	57 ± 5,6	1,00 ± 0,27	139 ± 24	56 ± 5,4	1,03 ± 0,21
	3 miesiące	135 ± 25	57 ± 7,2	1,19 ± 0,31	132 ± 26*	59 ± 6,8*	1,16 ± 0,29
	6 miesięcy	128 ± 19	60 ± 5,8	1,28 ± 0,25	128 ± 18*	61 ± 5,7*	1,29 ± 0,32
	9 miesięcy	130 ± 13	62 ± 6,1	1,26 ± 0,32	127 ± 23*	62 ± 6,9*	1,33 ± 0,27
	12 miesięcy	128 ± 14	61 ± 5,7	1,27 ± 0,31	127 ± 21*	60 ± 7,1*	1,33 ± 0,30

*różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do wartości wyjściowych

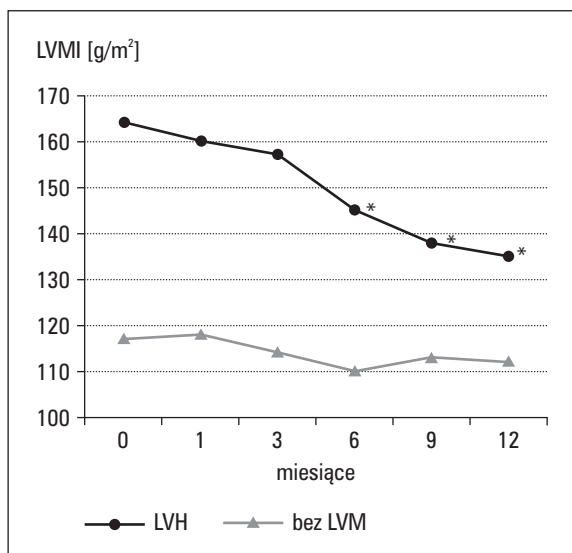
Echokardiograficzne badanie dopplerowskie

Wskaźnik masy lewej komory istotnie zmniejszył się w grupie osób leczonych losartanem po 6 miesiącach, zaś w grupie stosującej enalapryl po 3 miesiącach (tab. V). Między 6 a 12 miesiącem LVMI w grupie pacjentów leczonych losartanem i enalaprylem był zbliżony (tab. V). Zarówno w czasie terapii losartanem, jak i enalaprylem obserwowano istotny wzrost frakcji wyrzutowej od 3 miesiąca po stosowaniu losartanu i od 6 miesiąca po stosowaniu enalaprylu. Stosunek wczesnego do późnego napełniania lewej komory serca wzrastał od 3 miesiąca po leczeniu losartanem i od 1 miesiąca po leczeniu enalaprylem (tab. V).

Analiza zmian wartości parametrów echokardiograficznych w czasie leczenia chorych z LVH i bez niego wykazała, iż istotne zmniejszenie LVMI obserwowano jedynie w grupie chorych z LVH, zarówno przy stosowaniu losartanu jak i enalaprylu (ryc. 1, 2). Natomiast wzrost EF oraz EV/AV podczas leczenia losartanem i enalaprylem obserwowano w grupie z LVH i bez niego (ryc. 3–6).

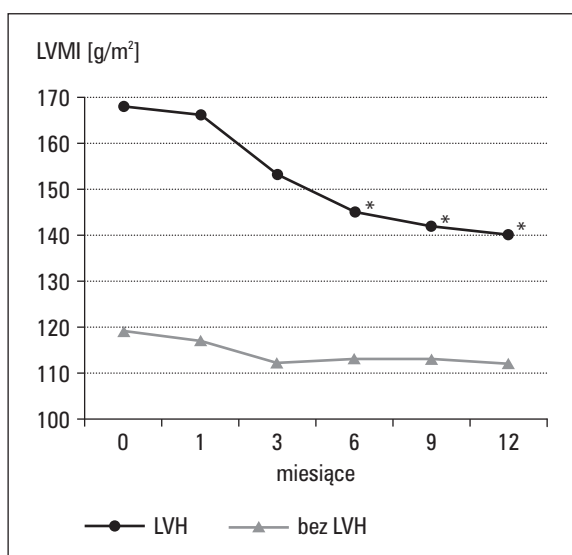
Dyskusja

Wyniki przeprowadzonych badań własnych wykazały, iż efekty hipotensyjne przy leczeniu chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym losartanem i enalaprylem, z LVH i bez niego są zbieżne, aczkolwiek w początkowym okresie stosowania leków większe efekty hipotensyjne obserwowano u osób bez LVH. Podobne wyniki uzyskał Gradman i wsp. [9]. W randomizowanych badaniach 8-tygodniowe leczenie losartanem w dawce 50–150 mg i enalaprylem w dawce 50 mg osób z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym po 8 tygodniach leczenia spowodowało prawie identyczne efekty hipotensyjne. Badania porównawcze z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi wykazały, iż efekty hipotensyjne 50 mg losartanu u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym są zbliżone do 30 mg nifedypiny GITS w czasie 8-tygodniowego stosowania [10] i 5 mg amlodypiny [11] w czasie 12-tygodniowego leczenia. Również efekty hipotensyjne podobne do obserwowanych po losartanie stwierdzono po stosowaniu hydrochlorotiazidu, felodypiny i atenololu [12]. Rezultaty badań porównawczych nad skutecznością przeciwnadciśnieniową antagonistów receptora angiotensyny II wykazały, iż stosowanie przez 4 tygodnie 80 mg walsartanu obniżało bardziej ciśnienie tętnicze niż 50 mg losartanu [12]. Również irbesartan stosowany w dawce 300 mg przez 8 tygodni wykazywał większą skuteczność hipotensyjną niż losartan stosowany w dawce 100 mg u chorych z nadciśnieniem



Rycina 1. Zmiany wskaźnika masy lewej komory w czasie leczenia losartanem chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym z LVH i bez niego. *Różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do wartości wyjściowych

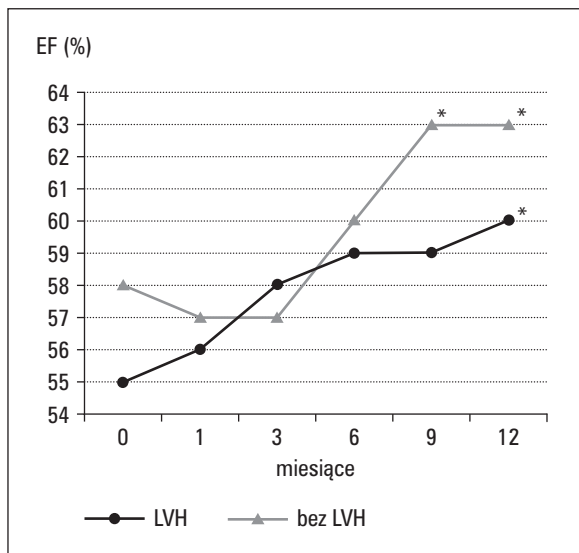
Figure 1. Changes in left ventricular mass index index during losartan therapy in patients with essential hypertension and with or without LVH



Rycina 2. Zmiany wskaźnika masy lewej komory w czasie leczenia enalaprylem chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym z LVH i bez LVH. *Różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do wartości wyjściowych

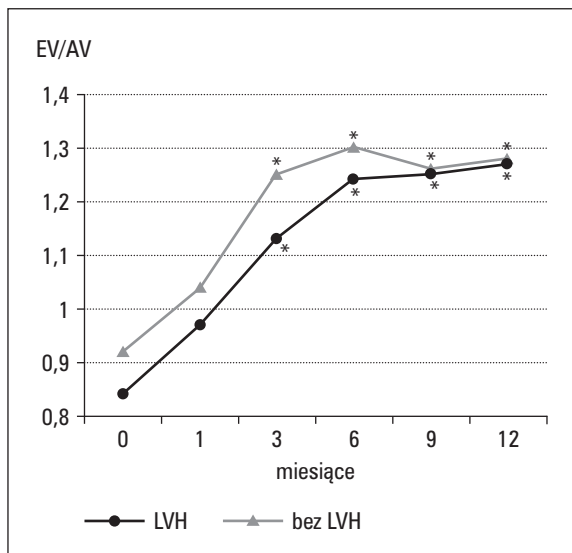
Figure 2. Changes in left ventricular mass index index during enalapril therapy in patients with essential hypertension with and without LVH

tętniczym [14]. Natomiast w badaniach porównawczych losartanu, walsartanu, irbesartanu i kandesartanu przy stosowaniu rekomendowanych maksymalnych dawek efekty hipotensyjne były zbliżone [15].



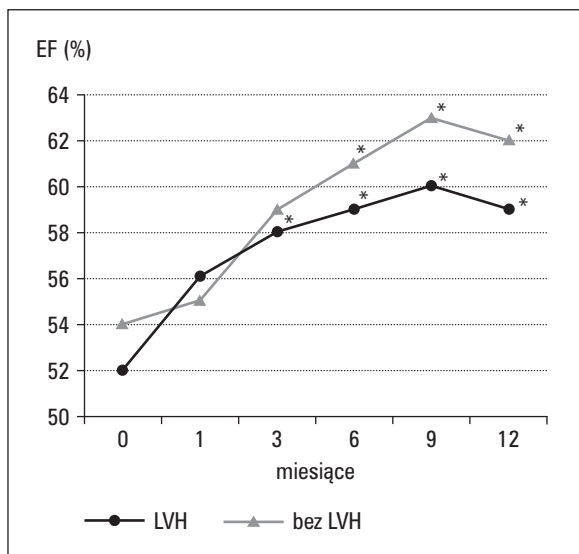
Rycina 3. Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory w czasie leczenia losartanem chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym z LVH i bez LVH. *Różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do wartości wyjściowych

Figure 3. Changes in left ventricular ejection fraction during losartan therapy in patients with essential hypertension with and without myocardial hypertrophy



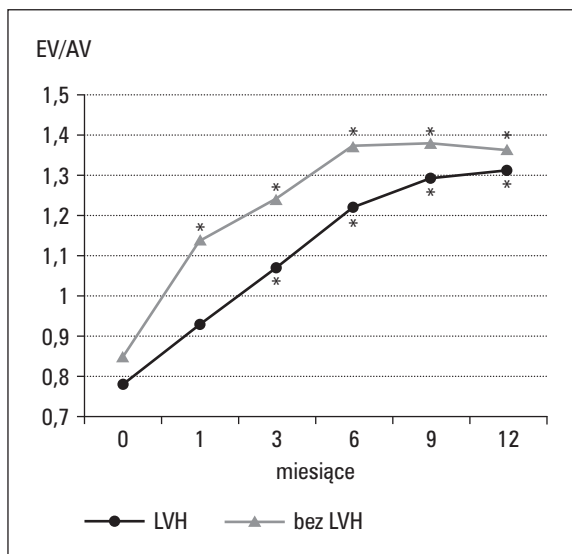
Rycina 5. Zmiany stosunku wczesnego do późnego napelniania lewej komory w czasie leczenia losartanem u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym z LVH i bez LVH. *Różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do wartości wyjściowych

Figure 5. Changes in early to late atrial peak flow velocity ratio during losartan therapy in patients with essential hypertension with and without myocardial hypertrophy



Rycina 4. Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory w czasie leczenia enalaprylem chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym z LVH i bez LVH. *Różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do wartości wyjściowych

Figure 4. Changes in left ventricular ejection fraction during enalapril therapy in patients with essential hypertension with and without myocardial hypertrophy



Rycina 6. Zmiany stosunku wczesnego do późnego napelniania lewej komory w czasie leczenia enalaprylem u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym z LVH i bez LVH. *Różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$) w stosunku do wartości wyjściowych

Figure 6. Changes in early to late atrial peak flow velocity ratio during enalapril therapy in patients with essential hypertension with and without myocardial hypertrophy

Wpływ inhibitorów ACE na zmiany strukturalne naczyń, zmniejszenie masy lewej komory i poprawę jej czynności potwierdzono w licznych badaniach doświadczalnych i klinicznych [16]. Przeprowadzo-

ne metaanalizy dużych, randomizowanych badań wykazały, iż inhibitory ACE zmniejszają masę lewej komory o 13% [17]. Również metaanalizy przeprowadzone przez Dahlöf i wsp. [18] oraz Cru-

ichanka i wsp. [19] potwierdziły, że inhibitory ACE w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi najskuteczniej zmniejszają masę lewej komory serca. W badaniach własnych wskaźnik masy mięśnia sercowego zmniejszył się po enalaprylu o 11,8%, przy czym o 17,7% w grupie chorych z LVH i o 5,9% w grupie chorych bez LVH.

Również korzystny wpływ losartanu na ciśnienie tętnicze i czynność mięśnia sercowego wykazano w badaniach doświadczalnych i obserwacjach klinicznych. Losartan hamuje wywoływane przez angiotensynę II gromadzenie białek w komórkach mięśnia sercowego, syntezę kolagenu przez fibroblasty oraz wzrost wytwarzania endoteliny przez komórki śródbłonna naczyń [20]. W badaniach przeprowadzonych na szczurach z nadciśnieniem tętniczym (SHR — *spontaneously hypertensive rats*), stwierdzono, iż zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, obniżenie średniego ciśnienia tętniczego i zmniejszenie masy lewej komory po losartanie i enalaprylu było zbliżone po 12 tygodniach stosowania leków. Po łącznym zastosowaniu obu leków obniżenie średniego ciśnienia tętniczego i zmniejszenie masy mięśnia sercowego było większe niż po zastosowaniu każdego leku oddzielnie. Nie było różnicy w wartościach wskaźnika sercowego i przepływu wieńcowego w grupie zwierząt leczonych losartanem i enalaprylem. Chociaż enalapryl nie poprawił rezerwy przepływu wieńcowego, zmniejszał minimalny opór wieńcowy, zaś losartan miał korzystny wpływ na oba parametry [21].

W badaniach Linz i wsp. [22] stwierdzono podobny, korzystny wpływ enalaprylu i losartanu na LVH i włóknienie śródmiąższowe. Prowadzone przez Tedesco i wsp. [7] badania wykazały, iż stosowanie losartanu w dawce 50 mg/d. w grupie 44 chorych z nadciśnieniem tętniczym spowodowało istotne obniżenie SBP i DBP oraz zmniejszenie LVMI o 8,0%. W badaniach własnych LVMI zmniejszył się o 9,3%, przy czym o 17,7% w grupie chorych z LVH i o 4,3% w grupie chorych bez LVH. Również inni autorzy (Kilavuz i wsp., Bignotti i wsp., De Rosa i wsp. [23]) stwierdzili zmniejszenie masy lewej komory u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych losartanem. Natomiast Cheung [23], stosując losartan u 12 osób z nadciśnieniem tętniczym przez 3 miesiące, obserwował wzrost wskaźnika masy mięśnia sercowego. Również Himmelmann i wsp. [24] po stosowaniu losartanu przez 29 miesięcy u 19 chorych obserwowali zmniejszenie wymiaru wewnętrznego lewej komory w rozkurczu oraz wzrost grubości tylnej ściany lewej komory i przegrody międzykomorowej, tym samym nie stwierdzili zmniejszenia masy lewej komory. Należy zaznaczyć, że w badaniach Himmelmana i wsp. tylko 5 pacjentów otrzymywało losartan w ramach monoterapii, zaś u pozosta-

łych dołączono leki moczopędne i blokery kanałów wapniowych z uwagi na brak efektów hipotensyjnych.

Reasumując, należy stwierdzić, iż stosowanie losartanu w dawce 50 mg i enalaprylu w dawce 20 mg na dobę u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym przez 12 miesięcy wykazuje zbliżony efekt hipotensyjny i podobny korzystny wpływ na regresję masy i czynność lewej komory. Na uwagę zasługuje poprawa funkcji lewej komory u chorych bez LVH wynikająca prawdopodobnie ze zmniejszonego obciążenia następczego.

Wnioski

1. Efekty hipotensyjne długotrwałego leczenia losartanem i enalaprylem chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze są zbliżone.
2. Losartan i enalapryl zmniejszają statystycznie istotnie LVMI u chorych z LVH, zaś u chorych bez LVH zmniejszenie LVMI było nieistotne statystycznie.
3. Długotrwała terapia losartanem i enalaprylem zwiększa statystycznie istotnie EF lewej komory i EV/AV chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze z LVH i bez niego.

Streszczenie

Wstęp Celem badania była ocena wpływu losartanu i enalaprylu na ciśnienie tętnicze, masę lewej komory i wybrane parametry jej funkcji u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody Badaniem objęto 61 pacjentów (43 mężczyzn i 18 kobiet) w wieku 37–70 lat (średnio $56,8 \pm 8$ lat). Losartan podawano 31 pacjentom w dawce 50 mg/d., enalapryl — 30 chorym w dawce 10–20 mg/d. przez 12 miesięcy. U 17 pacjentów leczonych losartanem i u 18 leczonych enalaprylem występował przerost lewej komory. Pomiar wartości ciśnienia tętniczego i badania echokardiograficzne wykonywano przed rozpoczęciem leczenia oraz po 1, 3, 9 i 12 miesiącach terapii.

Wyniki W początkowym okresie terapii większy efekt hipotensyjny obserwowano w grupie pacjentów bez przerostu lewej komory. Po 3 miesiącach leczenia losartanem i enalaprylem efekt hipotensyjny był podobny u pacjentów z przerostem lewej komory i bez niego. Po 3–6 miesiącach terapii losartanem i enalaprylem obniżył się wskaźnik masy lewej komory, a frakcja wyrzutowa się zwiększyła. Stosunek wczesnego do późnego napełniania lewej komory (EV/AV) wzrósł natomiast po 1–3 miesiącach terapii.

Analiza zmian parametrów echokardiograficznych wykazała, że współczynnik masy lewej komory zmalał jedynie w grupie pacjentów z przerostem lewej komory.

Wnioski Losartan i enalapryl wykazują podobne działanie hipotensyjne oraz podobny wpływ na masę i funkcję lewej komory u osób z nadciśnieniem tętniczym.

słowa kluczowe: losartan, enalapryl, nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca

Nadciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 1, strony 21–28.

Piśmiennictwo

- Borhani N.O.: Prevalence and natural history of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 1987, 3, 104–111.
- Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P.: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *Eng. J. Med.* 1990, 322, 1564–1566.
- Muiesan M.L., Salvetti M., Rizzoni D., Castellano M., Donato F., Agabiti-Rosei E.: Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J. Hypertens.* 1995, 13, 1091–1095.
- Schunkert H., Hense H.W., Muscholl M. i wsp.: Associations between circulating components of the renin-angiotensin-system and left ventricular mass. *Heart* 1997, 77, 24–31.
- Sadoshima J., Izumo S.: Molecular characterisation of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. *Circulation* 1993, 73, 413–423.
- Urata H., Kinoshita A., Misono K.S., Bumgus F.M., Husain A.: Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J. Biol. Chem.* 1990, 265, 2348–2357.
- Tedesco M.A., Ratti G., Agnino D. i wsp.: Effects of losartan on hypertension and left ventricular mass.: long-term study. *J. Human Hypertens.* 1998, 12, 505–510.
- Devereux R.B., Reichek N.: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1997, 55, 613–618.
- Gradman A.H., Arcuri K.E., Golberg A.J. i wsp.: A randomized placebo-controlled, double blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995, 25, 1345–1350.
- Weir M.R., Elkins M., Liss C., Vrecenack A.J., Barr E., Edelman J.M.: Efficacy, tolerability, and quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus nifedypina GITS in patients with essential hypertension. *Clin. Ther.* 1996, 18, 411–428.
- Oparil S., Barr E., Elkins M., Liss C., Vrecenak A., Edelman J.: Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus amlodipine, alone or with hydrochlorothiazide, in patients with essential hypertension. *Clin. Ther.* 1996, 18, 608–625.
- Goldberg A.J., Dunlay M.C., Sweet C.S.: Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995, 75, 793–795.
- Foragi R., Zoppi A., Mugellini A. i wsp.: Comparative efficacy of losartan and valsartan in mild-to-moderate hypertension: results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Curr. Ther. Res.* 1999, 60, 195–206.
- Kassler-Taub K., Littlejohn Th., Elliott W., Ruddy T., Adler E., for the Ibersartan/Losartan Study Investigators: Comparative Efficacy of Two Angiotensin II Receptor antagonists, ibesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998, 11, 445–453.
- Conlin P.R., Spence J.D., Williams B., Ribeiro A.B., Saito J., Benedict C., Bunt AMG.: Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am. J. Hypertens.* 2000, 13, 418–426.
- Kliniczne zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny W: Adamska-Dyniewska H. red. Leki hamujące enzym przekształcający angiotensynę, działania i zastosowania kliniczne. *Tow. Ter. Monit. Łódź* 1996, 77–152.
- Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A.: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hyperten. *JAMA* 1996, 275, 1507–1513.
- Dachllof B., Pennert K., Hansson L.: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am. J. Hypertens.* 1992, 5, 95–110.
- Cruickank J., Levis J., Moore V., Dodd C.: Reversibility of left ventricular hypertrophy of different types of antihypertensive therapy. *J. Hum. Hypertens.* 1992, 6, 85–90.
- Dahlöf B.: Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodelling: a review. *J. Hum. Hypertens.* 1995, 9 (supl. 5), 537–534.
- Nunez E., Hosoya H., Susic D., Frohlich E.D.: Enalapril and losartan reduced mass and improved coronary hemodynamics in SHR. *Hypertension* 1997, 29, 519–524.
- Linz W., Hunning R., Scholkens B.A., Becker R.H.A.: ACE inhibition and angiotensin II receptor antagonism on development and regression of cardiac hypertrophy in rats. W: *Current Advances in ACE inhibition. Union of Physiological Sciences and American Physiological Societies* 1991, 2, 188–190.
- Cheung B.: Increased of left ventricular mass after losartan treatment. *Lancet* 1997, 349, 1743–1744.
- Himmelmann A., Svensson A., Bergbrnat A., Hannssin L.: Long-term effects of losartan on blood pressure and left ventricular structure in essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1996, 729, 734.