

Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje
 Centar za kardiovaskularna istraživanja "Dr Aleksandar D. Popović"¹
 Kliničko-bolnički centar Zemun - Kardiološko odeljenje²
 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu³

Stručni članak
Professional article
 UDK 616.12-008.46:615.22.03

UPOREDNI PRIKAZ KLINIČKIH, BIOHEMIJSKIH I FUNKCIONALNIH EFEKATA FOSINOPRILA I ENALAPRILA KOD BOLESNIKA SA SISTOLNOM SRČANOM INSUFICIJENCIJOM

HEAD-TO-HEAD COMPARISON OF CLINICAL, BIOCHEMICAL AND FUNCTIONAL EFFECTS OF FOSINOPRIL AND ENALAPRIL IN PATIENTS WITH SYSTOLIC HEART FAILURE

Petar OTAŠEVIĆ^{1,3}, Biljana PUTNIKOVIĆ^{2,3}, Želimir VUKAJLOVIĆ¹, Bojan ILIŠIĆ² i Aleksandar N. NEŠKOVIĆ^{1,3}

Sažetak - Cilj studije bilo je poređenje kliničkih, biohemijskih i funkcionalnih efekata fosinopрила i enalapрила tokom tromesečnog praćenja bolesnika sa sistolnom srčanom insuficijencijom. U studiju je uključeno 59 uzastopnih bolesnika (starosti 57±8 godina, ejectione frakcije 18,9±6,3%) koji su randomizovani na terapiju fosinoprilom ili enalaprilom tokom tri meseca. Nije bilo razlike između grupa u preživljavanju i hospitalizaciji zbog srčane slabosti bolesnika na fosinoprilu i enalaprilu (86,7% vs. 82,8%, *log rank* 4,21 *p*=0,43). Vreme do pojave događaja bilo je duže kod bolesnika na fosinoprilu (77±25,35 vs. 40,2±6,8 dana, *p*=0,04). Tokom trajanja studije nije bilo razlike u funkcionalnom kapacitetu, ejectione frakciji i kvalitetu života između dve grupe bolesnika, ali su bolesnici na fosinoprilu imali manje serumske koncentracije kreatinina (99±13 vs. 113±17 μmol/L, *p*=0,002) i uree (7,28±1,7 vs. 8,89±2,39 mmol/L, *p*=0,01). Fosinopril i enalapril imaju slične efekte na kratkoročno preživljavanje, funkcionalni kapacitet i kvalitet života bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Fosinopril povoljno utiče na bubrežnu funkciju.

Ključne reči: Kongestivna srčana insuficijencija, Fosinopril, Enalapril, Inhibitori angiotenzin konvertujućih enzima, Prospektivne studije

Uvod

Upotreba inhibitora angiotenzina konvertujućeg enzima (ACEi) poboljšava kvalitet i produžava dužinu života bolesnika sa sistolnom srčanom insuficijencijom [1,2]. Velike studije nisu pokazale superiornost jednog ACEi u odnosu na druge što se tiče smanjenja mortaliteta i morbiditeta, tako da izbor vrste ACEi kod konkretnog bolesnika uglavnom predstavlja diskreciono pravo ordinirajućeg lekara [3].

Cilj ove studije je poređenje kliničkih, biohemijskih i funkcionalnih efekata fosinopрила i enalapрила tokom tromesečnog praćenja bolesnika sa sistolnom srčanom insuficijencijom.

Materijal i metodologija

U studiju je prospektivno uključeno 59 uzastopnih bolesnika koji su ispunjavali sledeće uslove: 1) ejectione frakcija (EF) leve komore ≤ 40% (ehokardiografska procena); 2) da nemaju kontraindikacije za primenu ACEi i da su ih prethodno dobro tolerisali; 3) da nemaju kontraindikacije za ergospirometrijsko ispitivanje na tredmilu; 4) da imaju dobar ultrazvučni prozor (definisan kao adekvatna vizualizacija najmanje 13/16 segmenata leve komore), i 5) da daju pristanak za učešće u studiji. U studiju su uključivani bolesnici sa dilatacionom kardiomiopatijom i ishemijskom bolešću srca.

Po uključivanju u studiju bolesnici su naizmenično randomizovani na terapiju fosinoprilom i

enalaprilom. Lekovi su uključivani u dozi koja je odgovarala procentu maksimalno preporučene doze prethodno korišćenog ACEi. Nakon toga bolesnicima je savetovana postupna titracija doze ACEi do maksimalne doze od 40 mg fosinopрила jednom dnevno ili 20 mg enalapрила dva puta dnevno, uz prethodnu konsultaciju sa ordinirajućim lekarom.

Druge grupe lekova koje se koriste u terapiji srčane insuficijencije su korišćene u skladu sa kliničkom slikom i procenom ordinirajućeg lekara. Posebno su beležene korišćene doze beta-blokatora koje su, slično ACEi, izražavane kao procenti maksimalno preporučenih doza koje su za karvedilol iznosile 25 mg dva puta dnevno, a za metoprolol 100 mg dva puta dnevno.

Ispitivanje su koncentracije uree, kreatinina i holestrola u perifernoj krvi. Uzorci krvi i same biohemijske analize su procesirani na standardan način.

EF leve komore je vizuelno procenjivana iz apikalnih preseka četiri i dve šupljine od iskusnih ehokardiografa (PO i BI). Procena je vršena u intervalima od 5%. Dijastolna funkcija je procenjivana pomoću pulsnog doplera sa volumnim uzorkom postavljenim neposredno iznad mitralnih listića. Kao parametri diastolne funkcije leve komore su korišćeni VD i E/A odnos. Iz merenja su isključeni bolesnici sa srčanom frekvencijom > 100 udara/min, atrijskom fibrilacijom i hemodinamički značajnom mitralnom regurgitacijom. Težina mitralne regurgitacije je procenjivana semikvantitativno (1-4+) pomoću kolor doplera.

Skraćenice

ACEi	- inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima
E/A odnos	- odnos maksimalnih brzina talasa ranog i kasnog punjenja
EF	- ejekciona frakcija
METS	- jedinica metaboličkog ekvivalenta
NYHA	- <i>New York Heart Association</i>
VD	- vreme deceleracije talasa ranog punjenja
VO ₂ max	- maksimalna potrošnja kiseonika

Kod svih bolesnika su urađeni šestominutni test hodanjem, ergospirometrija i Minnesota upitnik za procenu kvaliteta života.

Bolesnici su praćeni tri meseca nakon uključivanja u studiju. Od kliničkih događaja su beleženi kardijalna smrt i hospitalizacija zbog kongestivne srčane slabosti. Tokom trajanja studije jedan bolesnik je izgubljen iz praćenja. Klinički, biohemijski, ehokardiografski i funkcionalni parametri su praćeni na uključivanju u studiju i nakon tri meseca.

Sve vrednosti su prikazane kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija. Za procenu preživljavanja bez ciljnih događaja je korišćena Kaplan-Meirova analiza. T-test za nezavisne i vezane uzorke je korišćen za procenu značajnosti razlike između parametarskih varijabli, dok su χ^2 test i analiza varijanse korišćeni za procenu značajnosti razlike između nekontinuiranih i kontinuiranih neparametarskih varijabli.

Rezultati

Prilikom uključivanja u studiju, 30 bolesnika je randomizovano na terapiju fosinoprilom, dok je 29 bolesnika randomizovano na terapiju enalaprilom. Na Tabeli 1 su prikazani osnovni demografski i klinički parametri ove dve grupe bolesnika prilikom uključivanja u studiju.

Tokom trajanja studije između ispitivanih grupa nije bilo razlike u lekovima korišćenim za terapiju srčane insuficijencije. Prilikom uključivanja u

Tabela 1. Osnovni demografski i klinički parametri bolesnika prilikom uključivanja u studiju

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of investigated patients

	Fosinopril <i>Fosinopril</i> (n=30)	Enalapril <i>Enalapril</i> (n=29)	P vrednost <i>P value</i>
Starost (godine)/ <i>Age (years)</i>	56,8 $\pm$ 8,2	57,4 $\pm$ 7,8	0,66
Pol (muški)/ <i>Sex (male)</i>	24/30	28/29	0,05
Trajanje SI (meseci)			
<i>HF duration (months)</i>	38,1 $\pm$ 35,7	28,5 $\pm$ 28,1	0,26
<i>Diabetes mellitus</i>	3/30	2/29	0,67
HBI/CRI	4/30	6/29	0,45
HLP	15/30	9/29	0,14
DCM	16/30	12/29	0,35
KB/CAD	14/30	17/29	0,49

Legenda: DCM, dilataciona kardiomiopatija, HBI, hronična bubrežna insuficijencija; HLP, hiperlipoproteinemija; KB, koronarna bolest; SI, srčana insuficijencija.

Legend: CAD - coronary artery disease, CRI - chronic renal insufficiency, DCM - dilated cardiomyopathy, HLP - hyperlipoproteinemia, HF - heart failure

studiju nije bilo razlike u primenjenoj dozi fosinopрила i enalapрила (42,9% $\pm$ 23,1% vs. 45,9% $\pm$ 25,9% maksimalne doze, respektivno), ali je tokom trajanja studija doza fosinopрила značajno više povećana nego doza enalapрила (24,1% $\pm$ 23,8% vs. 9,5 $\pm$ 24,5%, respektivno, $p=0,03$). Slično tome, primenjena doza fosinopрила bila je značajno veća na kraju studije nego na uključivanju ($p=0,001$), što nije bio slučaj sa enalaprilom. Što se doze beta blokatora tiče, prilikom uključivanja u studiju nije bilo razlike između bolesnika koji su uzimali fosinopril i enalapril (41% $\pm$ 27,1% vs. 31% $\pm$ 23,1% maksimalne doze, respektivno), ali je nakon tri meseca prosečna primenjena doza beta-blokatora bila značajno veća kod bolesnika koji su lečeni fosinoprilom u odnosu na bolesnike lečene enalaprilom (56,1% $\pm$ 28,2% vs. 36,1% $\pm$ 25,9%, respektivno, $p=0,01$). Nije bilo razlike u povećanju doza leka između ove dve grupe bolesnika tokom trajanja studije (13,6% $\pm$ 23,1% vs. 7,1% $\pm$ 17,1%, respektivno). Važno je primetiti da je primenjena doza beta blokatora kod bolesnika na fosinoprilu bila značajno veća na kraju studije nego na uključivanju ($p=0,005$), što nije bio slučaj kod bolesnika na enalaprilu.

Prilikom uključivanja u studiju između bolesnika randomizovanih na fosinopril i enalapril nije bilo razlike u serumskoj koncentraciji uree (7,48 $\pm$ 2,20 mmol/L vs. 7,64 $\pm$ 2,44 mmol/L, respektivno) i kreatinina (98 $\pm$ 21 μ mol/L vs. 102 $\pm$ 23 μ mol/L, respektivno). Nakon tri meseca bolesnici koji su bili na fosinoprilu imali su značajno niže koncentracije uree (7,28 $\pm$ 1,7 mmol/L vs. 8,89 $\pm$ 2,39 mmol/L, respektivno, $p=0,01$) i kreatinina (99 $\pm$ 13 μ mol/L vs. 113 $\pm$ 17 μ mol/L, respektivno, $p=0,002$). Razlika u koncentracijama uree i kreatinina na kraju i početku studije bila je značajno manja kod bolesnika na fosinoprilu nego na enalaprilu (-0,14 $\pm$ 1,8 mmol/L vs. 1,46 $\pm$ 1,53 mmol/L, $p=0,001$ i 3 $\pm$ 12 vs. 11 $\pm$ 16 μ mol/L, $p=0,04$, respektivno) (slike 1a i 1b). Fosi-

Tabela 2. Ehokardiografski parametri prilikom uključivanja u studiju i na kontroli nakon 3 meseca

Table 2. Baseline echocardiographic variables and at 3 month follow-up

	Fosinopril <i>Fosinopril</i> (n=30)	Enalapril <i>Enalapril</i> (n=29)	P vrednost <i>P value</i>
Uključivanje/ <i>Baseline</i>			
EF (%)	18,7 $\pm$ 6,7	19,1 $\pm$ 6	0,78
MR	1,63 $\pm$ 1,16	1,17 $\pm$ 0,89	0,09
E/A	1,83 $\pm$ 0,98	2,23 $\pm$ 1,25	0,21
VD (ms)/DT (ms)	148 $\pm$ 31	151 $\pm$ 38	0,73
Kontrola/ <i>Follow-up</i>			
EF (%)	20,5 $\pm$ 7,4	21,4 $\pm$ 7,8	0,68
MR	1,50 $\pm$ 0,96	1,24 $\pm$ 1,01	0,34
E/A	1,53 $\pm$ 0,66	1,73 $\pm$ 1,01	0,44
VD (ms)/DT (ms)	161 $\pm$ 25	159 $\pm$ 36	0,81

Legenda: E/A - odnos talasa ranog i kasnog punjenja, EF - ejekciona frakcija, MR - mitralna regurgitacija, VD - vreme deceleracije talasa ranog punjenja

Legend: E/A - ratio of early and late filling waves, EF - ejection fraction, DT - deceleration time of early filling wave, MR - mitral regurgitation

Tabela 3. Parametri funkcionalnog kapaciteta i kvaliteta života prilikom uključivanja u studiju i na kontroli nakon 3 meseca

Table 3. Baseline functional capacity and quality of life and at 3 month follow-up

	Fosinopril <i>Fosinopril</i> (n=30)	Enalapril <i>Enalapril</i> (n=29)	P vrednost <i>P value</i>
<i>Uključivanje/Baseline</i>			
NYHA klasa/ <i>NYHA class</i>	2,2±0,57	2,2±0,68	0,87
VO ₂ max (ml/kg/min)	19,71±4,39	19,31±5,62	0,76
METS	5,91±1,30	5,95±1,72	0,91
6TH (m)/6 MWT (m)	272±53	286±104	0,48
<i>Minnesota upitnik</i>			
<i>Minnesota questionnaire</i>	22,8±11,9	26,4±21,4	0,42
<i>Kontrola/Follow-up</i>			
NYHA klasa/ <i>NYHA class</i>	1,9±0,5	1,8±0,60	0,53
VO ₂ max (ml/kg/min)	20,90±4,47	20,89±6,86	0,99
METS	6,04±1,52	6,09±2,13	0,91
6TH (m)/6 MWT (m)	313±74	352±129	0,18
<i>Minnesota upitnik</i>			
<i>Minnesota questionnaire</i>	23,8±15,8	25,6±20,3	0,72

Legenda: METS - metabolički ekvivalent, NYHA - New York Heart Association klasa, 6TH - šestominutni test hodanjem, VO₂max - maksimalna potrošnja kiseonika/Legend: METS - metabolic equivalent, NYHA - New York Heart Association, VO₂max - maximal oxygen consumption, 6 MWT - six minute walk test

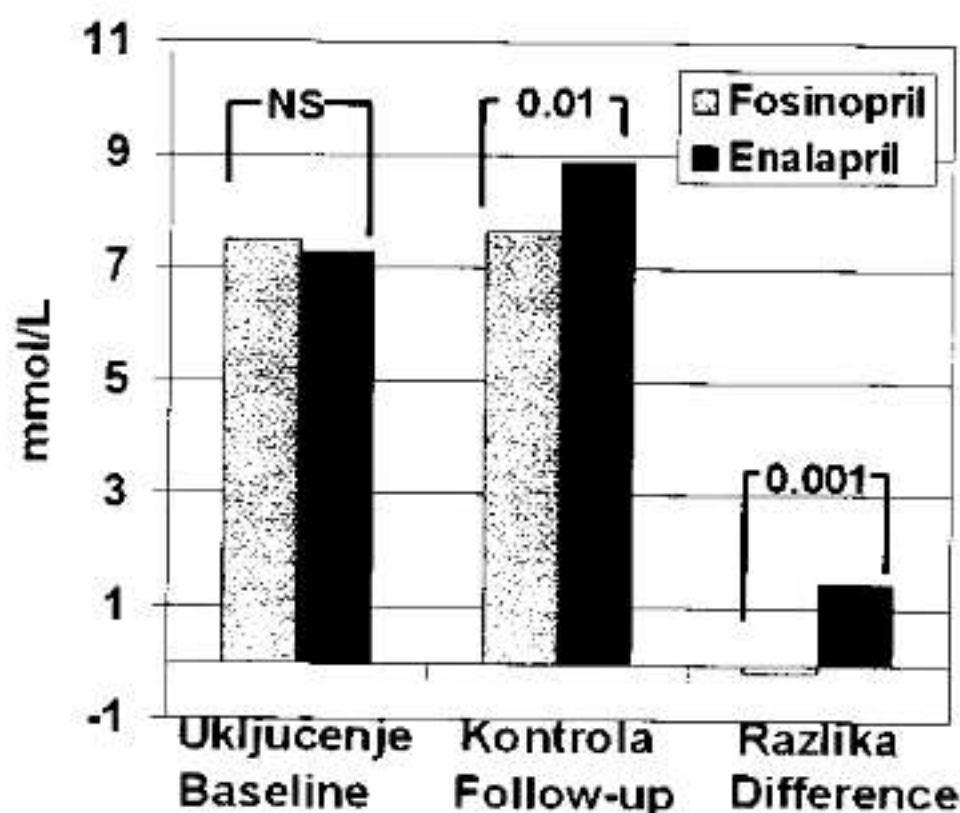
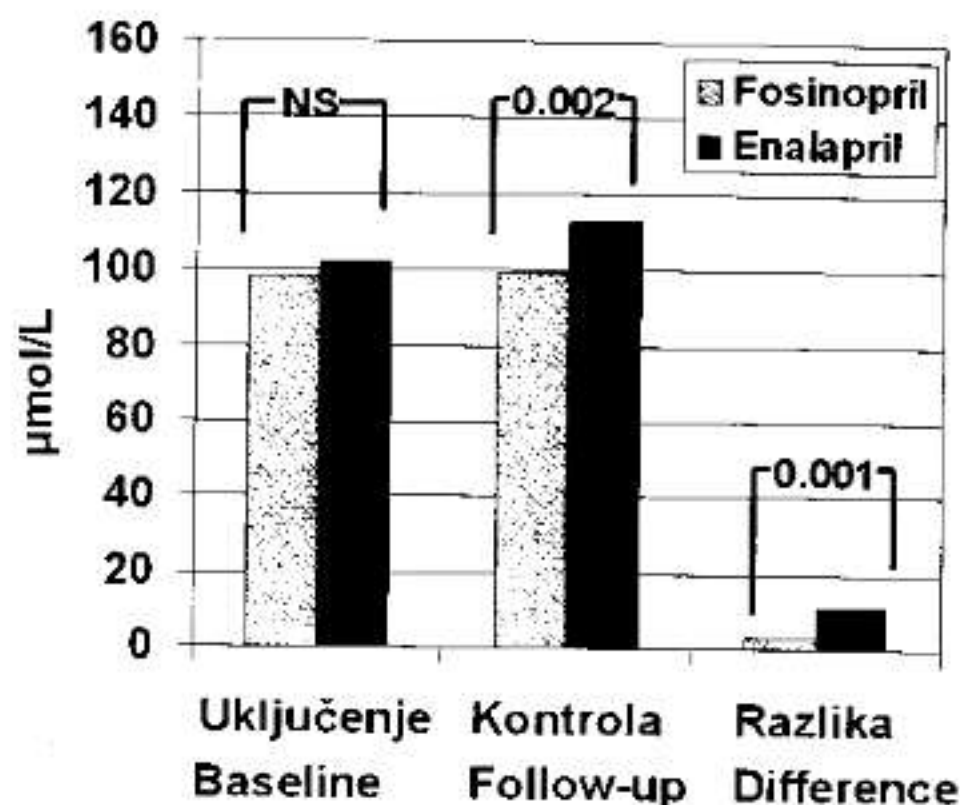
nopril i enalapril su imali neutralan efekat na koncentraciju ukupnog holesterola i triglicerida tokom trajanja studije.

Ispitivani ehokardiografski parametri su prikazani u Tabeli 2. Prilikom uključivanja u studiju i nakon perioda praćenja od 3 meseca nije bilo razlike u ispitivanim parametrima sistolne i dijastolne funkcije leve komore, kao i težini mitralne regurgitacije, između bolesnika koji su uzimali fosinopril i enalapril.

Subjektivni i objektivni parametri funkcionalnog kapaciteta, kao i subjektivna procena kvaliteta života, prikazani su u Tabeli 3. Prilikom uključivanja u studiju i nakon perioda praćenja od 3 meseca nije bilo razlike u ispitivanim parametrima funkcionalnog kapaciteta i kvaliteta života između bolesnika koji su uzimali fosinopril i enalapril.

Blagi neželjeni efekti (hipotenzija, muka, svrab), koji nisu zahtevali prekidanje terapije ACEi, uočeni su kod 3/29 bolesnika koji su uzimali enalapril i 1/30 bolesnika koji su uzimali fosinopril ($p=0,25$).

Tokom tromesečnog perioda praćenja je registrovano ukupno 9 ciljnih događaja, definisanih kao kardijalna smrt i/ili hospitalizacija zbog kongestivne srčane slabosti. Nije bilo razlike u učestalosti kombinovanog ciljnog događaja između dve grupe bolesnika (5/29 (17,2%) bolesnika koji su uzimali enalapril vs. 4/30 (13,3%) u grupi bolesnika koji su uzimali fosinopril, $p=0,64$). Takođe nije bilo razlike u učestalosti pojedinačnih ciljnih događaja, tako da je kardijalna smrt registrovana kod 3/29 (10,3%) bolesnika na enalaprilu i 2/30 (6,7%) bolesnika na fosinoprilu ($p=0,58$) a hospitalizacija zbog kongestivne srčane slabosti kod 2/29 (6,9%) bolesnika na



Slika 1. Serumske koncentracije (a) kreatinina i (b) uree na početku i na kraju studije, kao i promena njihovih koncentracija tokom trajanja studije.

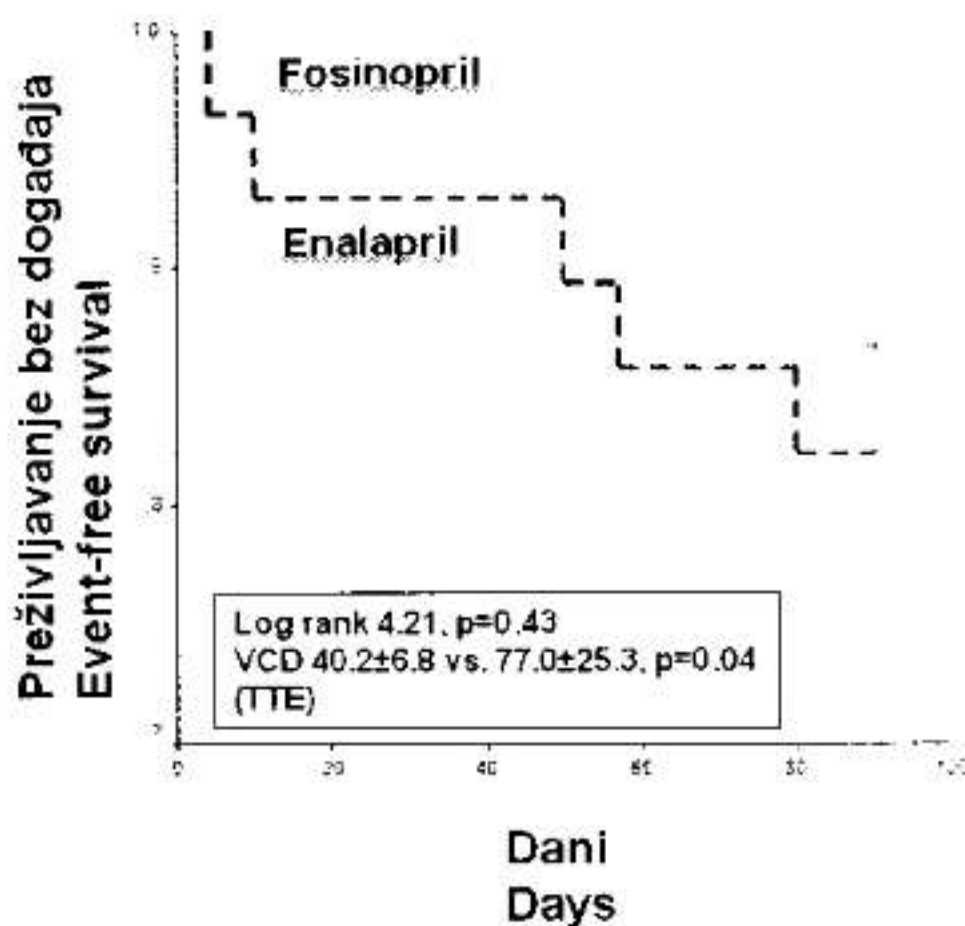
Fig. 1. Serum concentrations of (a) creatinine and (b) urea at baseline and at study termination, as well as percentage of their increase during the study

enalaprilu i 2/30 (6,7%) bolesnika na fosinoprilu ($p=0,94$).

Slično prethodnom, Kaplan-Meirova analiza je pokazala da tokom perioda praćenja nema razlike u preživljavanju bez ciljnog događaja u odnosu na vrstu ACEi koji su bolesnici uzimali ($\log rank$ 4,21, $p=0,43$) (Slika 2). Međutim, vreme do ciljnog događaja bilo je značajno kraće kod bolesnika na enalaprilu u odnosu na bolesnike na fosinoprilu ($40,2\pm6,8$ dana vs. $77\pm25,35$ dana, respektivno, $p=0,04$).

Diskusija

Pokazano je da je kod bolesnika sa srčanom slabošću i hroničnom bubrežnom insuficijencijom



Slika 2. Kaplan-Meierova kriva preživljavanja bez ciljnog događaja

Legenda: VCD, vreme do ciljnog događaja

Fig. 2. Kaplan-Meier event-free survival curve

farmakokinetički profil fosinopрила značajno povoljniji od enalapрила [4]. Do sada najveća klinička studija koja je poredila efekte ova dva leka je obuhvatila 254 bolesnika i pokazala je da tokom perioda praćenja od 12 meseci bolesnici na fosinopрилу imaju značajno veće poboljšanje simptomatskog statusa i duže preživljavanje bez ciljnog događaja (kardijalni mortalitet i hospitalizacija zbog srčane slabosti) nego bolesnici na enalapрилу [5].

Naša studija nije pokazala razliku u preživljavanju bez ciljnog događaja između ove dve grupe bolesnika, niti razliku u funkcionalnom statusu na kraju perioda praćenja. Moguće je da su različiti rezultati uzrokovani različitom dužinom praćenja bolesnika (3 vs 12 meseci), kao i činjenicom da su u našoj studiji svi bolesnici već bili na relativno značajnim dozama ACEi. Takođe, za razliku od naše studije, u prethodnoj studiji su korišćene manje doze fosinopрила i enalapрила (5-20 mg dnevno) i enalapril je davan u jednoj dnevnoj dozi. Naši rezultati potvrđuju prethodni nalaz da je vreme do ciljnog događaja duže kod bolesnika na fosinopрилу nego na enalapрилу.

Definitivno je pokazano da fosinopril značajno povećava VO_2 max u odnosu na placebo, kao i da poboljšava kvalitet života i parametre sistolne i dijastolne funkcije leve komore u bolesnika sa srčanom insuficijencijom [6]. Slično važi i za enalapril [7]. U našoj studiji nije bilo razlike u VO_2 max, dužini šestominutnog testa hodanja, kvalitetu života i ehokardiografskim parametrima sistolne i dijastolne funkcije leve komore između bolesnika na fosinopрилу i enalapрилу. Razlozi za ovakav nalaz verovatno leže u efektu klase na toleranciju napora, prethodnom uzimanju ACEi i kratkom periodu praćenja.

Veoma značajan nalaz ove studije je da je kod bolesnika randomizovanih na fosinopril tokom trajanja studije značajno više povećana doza fosinopрила, te da je na kraju studije primenjena doza fosinopрила bila značajno veća nego na početku, što nije bio slučaj sa bolesnicima na enalapрилу. Pokazano je da bolesnici koji uzimaju visoke doze ACEi imaju značajno bolje biohemijske, kliničke i funkcionalne parametre od bolesnika koji su na niskim dozama ACEi [8]. Visoke doze ACEi su se pokazale korisnim i kod starijih bolesnika [9], kao i kod bolesnika sa visokim kardiovaskularnim rizikom [10]. Takođe je pokazano da je primena visokih doza ACEi povezana sa značajno nižim ukupnim troškovima lečenja bolesnika sa srčanom insuficijencijom [11]. Registri pokazuju da su doze ACEi koje se prepisuju u kliničkoj praksi niže od doza koje su korišćene u kliničkim studijama [12, 13]. Jedan od glavnih razloga za korišćenje niske doze ACEi jeste hronična bubrežna insuficijencija, i bojazan od akumulacije ACEi i posledičnih neželjenih efekata [14]. Razlog za bržu i bolju titraciju fosinopрила leži u njegovom povoljnom farmakokinetičkom i bezbednosnom profilu [15].

Naši rezultati pokazuju da su bolesnici koji su uzimali fosinopril tolerisali veće doze beta blokatora od bolesnika na enalapрилу. Bristow i saradnici su pokazali da sistolna funkcija leve komore i mortalitet bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom direktno zavise od primenjene doze beta-blokatora [16]. Nedavno je uočeno da je disperzija QT intervala manja kod bolesnika koji uzimaju veće doze karvedilola, što bi mogao biti jedan od razloga smanjenja mortaliteta kod bolesnika na visokim dozama beta-blokatora [17]. Značajno je da su bolesnici u našoj studiji veoma dobro tolerisali uporednu titraciju ACEi i beta-blokatora, što je u skladu sa prethodno objavljenim rezultatima koji ukazuju da je ovakva praksa bezbedna [18].

Pokazali smo da bolesnici koji su uzimali fosinopril imaju značajno manje serumske koncentracije uree i kreatinina nakon tri meseca u odnosu na bolesnike koji su uzimali enalapril. Ovi rezultati su očekivani jer eksperimentalne i kliničke studije pokazuju da enalapril nema renoprotektivno dejstvo u srčanoj insuficijenciji [19,20], dok fosinopril ima povoljno dejstvo na renalnu funkciju [21,22]. Povoljni efekti fosinopрила na usporen rast uree i kreatinina mogu biti objašnjeni njegovim povoljnim hemodinamičkim dejstvima i reverzijom periferne mikrovaskularne disfunkcije [23,24]. Povoljno dejstvo fosinopрила na bubrežnu funkciju je važno s obzirom da je postojanje čak i umerene bubrežne insuficijencije povezano sa nepovoljnom prognozom kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom [25].

Zaključak

Fosinopril i enalapril imaju sličan uticaj na kardijalni mortalitet i hospitalizaciju zbog pogoršanja srčane insuficijencije, kao i na funkcionalni kapacitet i kvalitet života bolesnika sa sistolnom

srčanom insuficijencijom tokom tromesečnog praćenja. Međutim, fosinopril produžava vreme do nastanka simptoma srčane insuficijencije koji zahtevaju hospitalizaciju, odnosno do kardijalne smrti, u

odnosu na bolesnike lečene enalaprilom. Fosinopril ima povoljnije dejstvo od enalapрила na bubrežnu funkciju i lakše se titrira do maksimalne željene doze.

Literatura

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of survival and ventricular enlargement (SAVE) trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
2. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
3. Young JB. Chronic heart failure management. In: Topol EJ, ed. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:1867-97.
4. Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A, Nouriel H, Paz R, Sclarowsky S, et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:23-31.
5. Zannad F, Chati Z, Guest M, Plat F. Differential effects of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate heart failure. *Am Heart J* 1998;136:672-80.
6. Shettigar U, Hare T, Gelperin K, Ilgenfritz JP, Deitchman D, Blumenthal M. Effects of fosinopril on exercise tolerance, symptoms, and clinical outcomes in patients with decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 1999;5:27-34.
7. de Vries RJ, Quere M, Lok DJ, Sijbring P, Bux JJ, van Veldhuisen DJ, et al. Comparison of effects on peak oxygen consumption, quality of life, and neurohormones of felodipine and enalapril in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:1253-8.
8. Roffman DS. High-versus low-dose ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *Ann Pharmacother* 2004;38:831-8.
9. Rochon PA, Sykora K, Bronskill SE, Mamdani M, Anderson GM, Gurwitz JH, et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and dose-related outcomes in older adults with new heart failure in the community. *J Gen Intern Med* 2004;19:676-83.
10. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus: results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000;21:1967-78.
11. Schwartz JS, Wang YR, Cleland JG, Gao L, Weiner M, Poole-Wilson PA. High-versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in the treatment of heart failure: an economic analysis of the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) trial. *Am J Manag Care* 2003;9:417-24.
12. McMullan R, Silke B. A survey of the dose of ACE inhibitors prescribed by general physicians for patients with heart failure. *Postgrad Med J* 2001;77:765-8.
13. Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:56-61.
14. Porcu M, Opasich C, Scherillo M, Lucci D, De Maria R, Di Tano G, et al. Improving practice patterns in heart failure through a national cardiological network: the case of ACE-inhibitors. *Ital Heart J* 2002;3:730-7.
15. Eryonucu B, Koldas L, Ayan F, Keser N, Sirmaci A. Comparison of the first dose response of fosinopril and captopril in congestive heart failure: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Jpn Heart J* 2001;42:185-91.
16. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996;94:2807-16.
17. Pittenger B, Gill EA, Holcslaw TL, Bristow MR. Relation of dose of carvedilol to reduction in QT dispersion in patients with mild to moderate heart failure secondary to ischemic or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:1459-62.
18. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, Thygesen K, Bobbio M, Hildebrandt P, et al. Tolerability of carvedilol and ACE-Inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF Evaluation). *Eur J Heart Fail* 2004;6:467-75.
19. Atkins CE, Brown WA, Coats JR, Crawford MA, De-Francesco TC, Edwards J, et al. Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation. *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:654-8.
20. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J* 1999;138:849-55.
21. Buranakarl C, Kijawornrat A, Nampimoon P. Effects of fosinopril on renal function, baroreflex response and noradrenaline pressor response in conscious normotensive dogs. *Vet Res Commun* 2001;25:355-66.
22. Marin R, Ruilope LM, Aljama P, Aranda P, Segura J, Diez J. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001;19:1871-6.
23. Sharma S, Deitchman D, Eni JS, Gelperin K, Ilgenfritz JP, Blumenthal M. The hemodynamic effects of long-term ACE inhibition with fosinopril in patients with heart failure. Fosinopril Hemodynamics Study Group. *Am J Ther* 1999;6:181-9.
24. Galatius S, Wroblewski H, Sorensen V, Haunso S, Norgaard T, Kastrup J. Reversal of peripheral microvascular dysfunction during long-term treatment with the angiotensin-converting enzyme inhibitor fosinopril in congestive heart failure. *J Card Fail* 1999;5:17-24.
25. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-9.

Summary

Introduction

The aim of this study was to evaluate short-term clinical, biochemical and functional effects of fosinopril versus enalapril in patients with heart failure.

Material and methods

59 consecutive patients (mean age 57 ± 8 years, EF $18.9 \pm 6.3\%$, NYHA III or IV class 19/59) were randomized to receive fosinopril or enalapril for three months. All patients underwent echocardiography, metabolic testing, and a 6-minute walk test and completed the Minnesota questionnaire on inclusion and three months later. Additionally, serum creatinine, BUN, total cholesterol and triglycerides were measured. Kaplan-Meier curve was created to assess event-free survival for cardiac death and hospitalization for heart failure.

Results

There was no statistically significant difference in event-free survival between patients on fosinopril and enalapril (86.7% vs. 82.8%, log rank 4.21 $p=0.43$). However, time to the event was longer in patients on fosinopril (77.0 ± 25.35 vs. 40.2 ± 6.8

days, $p=0.04$). At the end of the study, no difference between fosinopril and enalapril group existed with respect to maximal oxygen consumption (20.90 ± 4.47 vs. 20.89 ± 6.86 ml/kg/min), ejection fraction (20.5 ± 7.4 vs. $21.4 \pm 7.8\%$), distance during the 6-minute test walk (313 ± 74 vs. 352 ± 129 meters) and quality of life (23.8 ± 15.8 vs. 25.6 ± 20.3 points), but patients on enalapril had higher creatinine (99 ± 13 vs. 113 ± 17 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.002$) and BUN (7.28 ± 1.7 vs. 8.89 ± 2.39 mmol/L, $p=0.01$) levels. Increase in fosinopril dose during the study was higher than increase in enalapril dose ($24.1\% \pm 23.8\%$ vs. $9.5 \pm 24.5\%$, $p=0.04$).

Conclusions

Fosinopril and enalapril have similar short-term effects on event-free survival, ejection fraction, functional capacity and quality of life in patients with heart failure. Patients on fosinopril presented with longer survival without event and had lower creatinine and BUN at the end of the follow-up. Additionally, fosinopril can be easily titrated to the maximum therapeutic dose.

Key words: Heart Failure, Congestive; Fosinopril; Enalapril; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Prospective studies

Rad je primljen 9. V 2005.

Prihvaćen za štampu 1. VII 2005.

BIBLID.0025-8105:(2006):LIX:1-2:51-56.