RANDOMIZIRANO, DVOSTRUKO SLIJEPO, PLACEBOM KONTROLIRANO ISPITIVANJE ANTILIPEMIČKE UČINKOVITOSTI I NEŠKODLJIVOSTI DIJETETSKE NAMIRNICE POLIKOZANOLA U BOLESNIKA S UMJERENOM HIPERLIPIDEMIJOM

A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE ANTILIPEMIC EFFICACY AND TOLERABILITY OF FOOD SUPPLEMENT POLICOSANOL IN PATIENTS WITH MODERATE HYPERCHOLESTEROLEMIA

EUGENIA TEDESCHI-REINER, ŽELJKO REINER, ŽELJKO ROMIĆ, DAVOR IVANKOVIĆ*

Deskriptori: Hiperkolesterolemija – farmakoterapija; Antikolesterolemici – terapijska upotreba, farmakologija; Masni alkoholi – terapijska upotreba, farmakologija; Prehrambeni dodatci; Dvostruko slijepo ispitivanje

Sažetak. Ovo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano križano kliničko ispitivanje načinjeno je na 67 bolesnika obaju spolova s umjerenom hiperkolesterolemijom u dobi između 20 i 78 godina. Cilj je bio ispitati antilipemičku djelotvornost i neškodljivost dijetetske namirnice polikozanola – mješavine alifatskih alkohola iz riže *(Oryza sp.)*. Nakon razdoblja od 8 tjedana tijekom kojih su se bolesnici pridržavali promijenjenog načina života, poglavito dijete za snižavanje koncentracije kolesterola u krvi, randomizirani su da uzimaju kapsule sa 10 mg polikozanola ili placeba jedanput na dan uz večernji obrok tijekom 8 tjedana. Tijekom sljedećih 8 tjedana oni koji su prvih 8 tjedana uzimali polikozanol, uzimali su placebo i obrnuto, oni koji su prvih 8 tjedana dobivali placebo, uzimali su polikozanol. Prije početka uzimanja kapsula, nakon prvih 8 tjedana te nakon drugih 8 tjedana, odnosno na kraju ispitivanja, svima su određeni ukupni kolesterol (K), LDL-K, HDL-K, HDL2-K, HDL3-K, trigliceridi, oksidirani LDL, apoproteini A I i B te lipoprotein (a) kao i AST, ALT, GGT, CK, glukoza u krvi i bilirubin. Uzimanje polikozanola dovelo je do statistički značajnog sniženja ukupnog kolesterola i povišenja apoproteina A I, no nije došlo do značajnije promjene triglicerida, HDL-K, HDL2-K, HDL3-K, LDL-K, oksidiranog LDL, Lp(a) ni apoproteina B. Podnošljivost polikozanola bila je odlična i nije došlo ni do kakvih promjena pokazatelja kao što su serumske aminotransferaze, glukoza u krvi, bilirubin i CK niti bilo kakvih kliničkih znakova eventualnih nuspojava ovog pripravka.

Descriptors: Hypercholesterolemia – drug therapy; Anticholesteremic agents – therapeutic use, pharmacology; Fatty alcohols – therapeutic use, pharmacology; Dietary supplements; Double-blind method

Summary. This randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study was performed in 67 patients of both sexes aged 20 to 78 years with moderate hypercholesterolemia to investigate the antilipemic efficacy and tolerability of food supplement policosanol – a mixture of aliphatic primary alcohols from rice (Oryza sp.). After a 8-week run-in period in which patients were placed on therapeutic lifestyle changes, in particular cholesterol-lowering diet, they were randomly assigned to receive policosanol 10 mg capsules or placebo capsules once daily with the evening meal for 8 weeks. During next 8 weeks those receiving policosanol during the first 8 weeks, received placebo and those taking placebo during the first 8 weeks, received policosanol. Total cholesterol (C), LDL-C, HDL-C, HDL2-C, HDL3-C, triglycerides, oxidized LDL, apoproteins A I and B and lipoprotein (a) as well as AST, ALT, GGT, CK, blood glucose and bilirubin were determined before the treatment, after the first part of the study i.e. after the first 8 weeks and at the end of the study, i.e after the second 8 weeks. Policosanol significantly reduced plasma total cholesterol and increased apoprotein A I but did not change plasma triglycerides, HDL-C, HDL2-C, HDL3-C, LDL-C, oxidized LDL, Lp (a) and apoprotein B. It was well tolerated, with no drug-related effects on safety parameters such as serum aminotransferases, blood glucose, bilirubin, and CK, neither did it cause any clinical adverse reactions.

Liječ Vjesn 2005;127:273–279

Bolesti srca i krvnih žila najčešći su uzrok obolijevanja i smrti u razvijenom svijetu i u Hrvatskoj. U nas od tih bolesti umire praktički svaki drugi građanin. Pri tome, na žalost, smrtnost od tih bolesti već desetljećima kontinuirano raste.[1] Velika većina ovih bolesti, od kojih su najvažnije koronarna bolest srca, akutni infarkt miokarda i moždani udar, uzrokovana je aterosklerozom. Nizom je istraživanja dokazano da su glavni čimbenici rizika za aterosklerozu, pa stoga i spomenute pogibeljne posljedice ateroskleroze, hiperlipidemije, odnosno dislipidemije, arterijska hipertenzija, pušenje i

* **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Željko Reiner, dr. med.), **Klinika za očne bolesti Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Eugenia Tedeschi-Reiner, dr. med.), **Zavod za laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Romić, dr. med.), **Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar« Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Davor Ivanković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Željko Reiner, Klinika za unutrašnje bolesti KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 15. srpnja 2005., prihvaćeno 31. kolovoza 2005.

šećerna bolest.[2] Upravo je stoga liječenje hiperlipidemija odnosno dislipidemija ključno i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji ovih bolesti. Liječenjem dislipidemija ne smanjujemo samo kardiovaskularnu smrtnost i pobol od tih bolesti nego i ukupnu smrtnost.[3] Snižavanjem razine kolesterola u krvi za 10% smanjuje se smrtnost od kardiovaskularnih bolesti za 15 %, a ukupna smrtnost za 11%. Posebno je važno sniziti aterogeni LDL-kolesterol u krvi. Za snižavanje ukupnog i LDL-kolesterola postoji niz lijekova, od kojih su najpoznatiji i najviše se rabe inhibitori HMG-CoA reduktaze koji su poznatiji pod nazivom statini. I za snižavanje triglicerida postoje lijekovi – fibrati, koji se propisuju onima s izrazito povišenim trigliceridima u krvi.[4]

Međutim, mnogi bolesnici, a osobito oni kojima su ukupni i LDL-kolesterol u krvi tek umjereno povećani, ne žele uzimati lijekove, što je najčešće motivirano potpuno neopravdanim strahom od »brojnih nuspojava«, već su skloniji uzimanju »prirodnih« pripravaka. Za razliku od niza takvih »prirodnih« pripravaka koji tek neznatno smanjuju ukupni i LDL-kolesterol u krvi ili ih čak uopće ne smanjuju, više ozbiljnih istraživanja upućuje na to da bi prirodni dijetni pripravak polikozanol mogao djelotvorno snižavati lipide u krvi, pa tako možda i koristiti u primarnoj prevenciji ateroskleroze.

Polikozanol je mješavina alifatskih alkohola dugih lanaca izolirana iz šećerne trske (Saccharum officinarum L). Glavna komponenta te mješavine je oktakozanol, a znatno manje ima triakontanola i heksakozanola, dok se ostali alkoholi kao što su primjerice tetrakozanol, heptakozanol, nonakozanol, dotriakontanol i tetriakontanol nalaze tek u neznatnim količinama.

Antilipemičke učinke polikozanola prvi su uočili istraživači na Kubi koji su pokazali da taj dijetni pripravak iz šećerne trske značajno snižava ukupni kolesterol, LDL-kolesterol i donekle povisuje zaštitni HDL-kolesterol. U prvim su manjim randomiziranim ispitivanjima na bolesnicima s porodičnom hiperkolesterolemijom koja su trajala šest i osam tjedana pokazali da u dozi od 5 ili 10 mg na dan u dvije doze, polikozanol smanjuje ukupni kolesterol za 13,1% odnosno 16,2%, a LDL-kolesterol za 17,7% odnosno 21,5% ($p<0,05$).[5,6] I dugotrajnija ispitivanja na bolesnicima s hiperkolesterolemijom tipa II po Fredricksonu, tj. ona koja su trajala 52 i 104 tjedna, pokazala su da davanje 10 mg polikozanola na dan u dvije doze snižava ukupni kolesterol za 16,3% odnosno 18,3%, a LDL-kolesterol za 27,5% odnosno 24,8%, dok HDL-kolesterol povisuje za 25,9% odnosno 11,2% ($p<0,05$).[7,8]

Nije poznat točni mehanizam antilipemičkog djelovanja polikozanola ali postoje podaci koji upućuju na to da polikozanol koči sintezu kolesterola u hepatocitima prije formiranja mevalonata, vjerojatno zbog kočenja enzima HMG-CoA reduktaze, te da povećava katabolizam LDL-čestica.[9–12] Izostanak nuspojava koje uzrokuju inhibitori HMG-CoA reduktaze a polikozanol ih ne izaziva, objašnjava se činjenicom da polikozanol ne može inhibirati ovaj enzim više od 50%. Naime, najviše 0,31% bolesnika koji su dobivali polikozanol imalo je neželjene nuspojave, no one su bile vrlo blage. U toksikološkim ispitivanjima na životinjama ni doze koje su bile 1.500 puta više od onih apliciranih u ljudi (prema tjelesnoj masi) nisu uzrokovale nikakve negativne učinke u smislu karcinogenosti ni učinke na reproduktivnu sposobnost odnosno rast i razvitak.

Do danas nisu objavljena istraživanja učinaka polikozanola na koronarnu bolest, infarkt miokarda, moždani udar te kardiovaskularnu ili cerebrovaskularnu smrtnost. Jedino je pokazano da davanje polikozanola uzrokuje produljenje hodne pruge u bolesnika s intermitentnim klaudikacijama ($p<0,001$).[13,14]

Međutim, sva su ta ispitivanja provođena isključivo s polikozanolom iz šećerne trske i u samo nekoliko centara u Kubi i Argentini. Svrha našeg istraživanja bila je ispitati učinke polikozanola iz riže (Oryza sp.) na serumske lipide, lipoproteine i apoproteine u bolesnika s umjerenom hiperkolesterolemijom te provjeriti ne uzrokuje li taj pripravak kakve neželjene nuspojave.

Ispitanici i metode

Provedeno je randomizirano dvostruko slijepo, križano kliničko ispitivanje na 67 ispitanika. Nakon dijete u trajanju od 8 tjedana ispitanici su bili randomizirani. Polovica ispitanika primala je polikozanol iz riže u dozi od 10 mg na dan u obliku kapsula (pripravak »Kolesanol« tvrtke Milsing d.o.o. proizvođača Natural Wealth, SAD), a druga polovica kapsule placeba tijekom 8 tjedana. Nakon toga sljedećih 8 tjedana druga polovica ispitanika primala je polikozanol u dozi od 10 mg na dan, a prva polovica placebo.

U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s primarnom i sekundarnom hiperkolesterolemijom te kombiniranom hiperlipidemijom koji su zadovoljavali slijedeće kriterije: da su prije početka ispitivanja bili bar 8 tjedana na dijeti I. stupnja (American Heart Association) i nisu dobivali druge hipolipemike, da im je koncentracija ukupnog kolesterola iznad 5,0 mmol/l a ispod 10 mmol/l, odnosno LDL-kolesterola u serumu iznad 3,0 mmol/l a ispod 8 mmol/l, odnosno da im je vrijednost triglicerida iznad 2,0 mmol/l a ispod 6 mmol/l (iz etičkih razloga ispitanici s vrijednostima ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida višim od navedenih nisu bili uključeni), da im je životna dob između 18 i 80 godina te da su dali dobrovoljni pristanak za sudjelovanje u ispitivanju i potpisali ga.

U ispitivanje nisu bile uključene osobe koje su imale koncentraciju serumskih triglicerida iznad 10,0 mmol/l, tj. boluju od obiteljske hipertrigliceridemije ili jako izražene kombinirane hiperlipidemije, koje su imale koncentraciju ukupnoga kolesterola iznad 10 mmol/l, odnosno LDL-kolesterola iznad 8 mmol/l, tj. boluju od težih oblika hiperkolesterolemije, uključujući homozigotnu porodičnu hiperkolesterolemiju, koje su dijetom uspijevale održati normalne vrijednosti lipida iako su one ranije bile povišene, koje su bolovale od nereguliranog dijabetesa (GUK natašte viši od 7 mmol/l, a nakon obroka viši od 9 mmol/l, te HbA1c viši od 7,5%), koje su bolovale od aktivnog hepatitisa, ciroze ili imale nerazjašnjeno povišene vrijednosti AST, ALT ili GGT (iznad četverostrukih gornjih normalnih vrijednosti) te bubrežne insuficijencije (ako im je serumski kreatinin bio >300 μmol/l), koje su bile ozbiljnije akutno bolesne (jača upala, akutna egzacerbacija kroničnih bolesti, veća trauma, kirurški zahvat) u zadnja 3 mjeseca prije ispitivanja, izrazito pretili (indeks tjelesne mase >30), alkoholičari i osobe koje konzumiraju alkohol u većoj količini (prosječno više od 2 dl vina ili 0,3 dl žestokog pića ili više od 0,33 l piva na dan), trudnice i dojilje, osobe koje boluju od porfirije, neuroloških bolesti kao što su epilepsija, multipla skleroza itd., te bolesnici koji bi morali istodobno uzimati fibrate, ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, azitromicin, varfarin, ketokonazol ili itrakonazol.

U svakog je ispitanika pri prvom pregledu i pri svakoj kontroli načinjen klinički pregled koji se sastojao od mjerenja tjelesne mase i visine s izračunom indeksa tjelesne

mase, mjerenja arterijskoga tlaka u sjedećem položaju na nedominantnoj ruci standardnom manšetom, mjerenja srčane frekvencije i kompletnoga kliničkog statusa.

Prije početka uzimanja polikozanola odnosno placeba svakom su ispitaniku određeni sljedeći pokazatelji: ukupni kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, lipoprotein (a) – Lp(a), HDL2-kolesterol, HDL3-kolesterol, oksidirani LDL (Ox-LDL), apoprotein A I, apoprotein B, aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), gama-glutamil transferaza (GGT), bilirubin, glukoza u krvi i kreatin kinaza (CK). Nakon 8 tjedana uzimanja polikozanola ili placeba na kontrolnom pregledu načinio se kompletni klinički pregled ispitanika te ponovno određivanje istih pokazatelja. Ispitanici su nastavili uzimati tijekom sljedećih 8 tjedana ili placebo (oni koji su do tada uzimali polikozanol) ili polikozanol (oni koji su do tada uzimali placebo). Nakon 8 tjedana načinio se ponovno kompletni klinički pregled ispitanika i ponovno su se odredili isti pokazatelji.

Koncentracije ukupnog kolesterola i triglicerida u serumu određivane su standardnim enzimskim metodama uz pomoć komercijalnih testova tvrtke Boehringer Mannheim Diagnostica. Koncentracija HDL-kolesterola određivana je u supernatantu nakon precipitacije svih drugih lipoproteina uz pomoć fosfotungstene kiseline i magnezijeva klorida,[15] a koncentracija LDL-kolesterola metodom precipitacije.[16] Precipitacijskom su metodom određivane i koncentracije HDL2 i HDL3-kolesterola u serumu.[17] Koncentracija Lp(a) u serumu određivana je imunonefelometrijskom metodom, a kao reagens je rabljen N Latex Lp(a).[18] Koncentracija apoproteina A I i B također je određivana imunonefelometrijskom metodom uz uporabu N antiseruma za ljudske apo A I i apo B na aparatu Behring Nefelometer analyzer II.[18] Koncentracija Ox-LDL određivana je metodom »sendvič« ELISA uz pomoć komercijalnog testa tvrtke Mercodia, Švedska.[19] AST, ALT, GGT, CK i glukoza određivani su standardnim enzimskim tehnikama.

Suradljivost (redovitost uzimanja pripravka, compliance) provjeravana je brojenjem tableta tijekom svakoga kontrolnog pregleda. Bolesnici su bili točno upućeni da prijave bilo kakvu moguću nuspojavu tijekom ispitivanja.

Ispitivanje je provedeno sukladno s etičkim načelima i Deklaracijom iz Helsinkija iz 1975. godine te njezinim izmjenama iz 1983. godine, a odobrilo ga je Etičko povjerenstvo Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Svi su ispitanici prije uključivanja u ispitivanje bili detaljno informirani o svrsi ispitivanja, metodi te mogućim zdravstvenim probitcima, kao i eventualnim zdravstvenim rizicima i svaki je ispitanik nakon toga potpisao informirani pristanak.

Rezultati

U ispitivanje je uključeno 67 ispitanika obaju spolova (23 muškog i 44 ženskog spola) u dobi od 20 do 78 godina s medijanom dobi 53 godine.

Valjanost rezultata križanog pokusa ispitana je na dvjema ishodnim varijablama pokusa (oksidirani LDL i HDL-kolesterol). Podatak za Ox-LDL za obje podgrupe ispitanika s obzirom na redoslijed kojim su dobivali različite tvari (placebo/polikozanol; polikozanol/placebo) bio je na raspolaganju za sve faze pokusa za 39 ispitanika (19 u prvoj i 20 u drugoj podgrupi). Istraženo je postojanje tendencije boljeg reagiranja pacijenata u nekom od razdoblja ispitivanja, kao i prisutnost interakcije pojedine vrste terapije s razdobljem njezine primjene. Rezultati obaju testova (»period effect«: t=1,39; df=37; P=0,17 i »treatment-period interaction«: t=0,86; df=37; P=0,39) upućuju na prihvatljivu valjanost izvedenog križanog pokusa. Valjanost pokusa provjerena je i na varijabli HDL-kolesterol budući da je podatak za tu varijablu bio prisutan za veću proporciju ispitanika u svim fazama pokusa. Rezultati potvrđuju tezu o dostatnoj valjanosti pokusa (»period effect«: t=0,30; df=65; P=0,768 i »treatment-period interaction«: t=1,36; df=65; P=0,178).

Rezultati su prikazani na tablicama. Na tablici 1. prikazane su deskriptivne mjere za lipoproteinske i apoproteinske pokazatelje. Iz nje je vidljivo da su prosječne vrijednosti svih varijabla s izuzetkom ukupnog kolesterola i Ox-LDL nakon primjene polikozanola vrlo slične onima koje su postignute nakon placeba.

Rezultati usporedbe originalnih (izmjerenih) vrijednosti ključnih varijabla u dvije faze pokusa (placebo/polikozanol) prikazani su na tablici 2. Statistički značajna razlika dokazana je za ukupni kolesterol koji je nakon primjene polikozanola bio u prosjeku statistički visoko značajno (P=0,007) nižih vrijednosti nego nakon primjene placeba. Statistički značajna razlika (P<0,05) nađena je i za apo A I koji je, međutim, imao u prosjeku više vrijednosti nakon primjene polikozanola.

Ispitanici su prije početka pokusa bili podvrgnuti dijeti. Prikažu li se podaci izmjereni nakon primjene polikozanola odnosno nakon primjene dijete kao postotak promjene u odnosu na vrijednosti postignute nakon dijete, dobiju se rezultati prikazani kao deskriptivne mjere na tablici 3. te usporedba razlika postotnih promjena na tablici 4. Tako se na

Tablica 1. *Deskriptivne mjere za sve promatrane lipoproteinske i apoproteinske pokazatelje*
Table 1. *Descriptive measures for all monitored lipoprotein and apoprotein indexes*

Varijabla Variable	Prosjek Average	N	SD
$KOLESTEROL_{placebo}$ (mmol/l) CHOLESTEROL	7,37	67	1,42
$KOLESTEROL_{polikozanol}$ CHOLESTEROL	6,99	67	1,33
$TRIGLICERIDI_{placebo}$ (mmol/l) TRIGLYCERIDES	2,53	67	1,79
$TRIGLICERIDI_{polikozanol}$ TRIGLYCERIDES	2,29	67	1,31
$HDL\text{-}KOL_{placebo}$ (mmol/l) HDL-CHOL	1,36	67	0,31
$HDL\text{-}KOL_{polikozanol}$ HDL-CHOL	1,34	67	0,38
$HDL2\text{-}KOL_{placebo}$ (mmol/l) HDL2-CHOL	0,37	49	0,14
$HDL2\text{-}KOL_{polikozanol}$ HDL2-CHOL	0,39	49	0,19
$HDL3\text{-}KOL_{placebo}$ (mmol/l) HDL3-CHOL	0,94	47	0,20
$HDL3\text{-}KOL_{polikozanol}$ HDL3-CHOL	0,91	47	0,25
$LDL\text{-}KOL_{placebo}$ (mmol/l) LDL-CHOL	4,88	64	1,46
$LDL\text{-}KOL_{polikozanol}$ LDL-CHOL	4,76	64	1,29
$Ox\text{-}LDL_{placebo}$ (U/l)	92,31	39	30,19
$Ox\text{-}LDL_{polikozanol}$	101,02	39	21,01
$Lp(a)_{placebo}$ (g/l)	0,26	58	0,29
$Lp(a)_{polikozanol}$	0,21	58	0,21
apo $A\ I_{placebo}$ (g/l)	1,49	59	0,39
apo $A\ I_{polikozanol}$	1,58	59	0,38
apo $B_{placebo}$ (g/l)	1,36	57	0,29
apo $B_{polikozanol}$	1,43	57	0,33

Tablica 2. *Usporedba izmjerenih vrijednosti ključnih varijabla nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola*
Table 2. *Comparison of measured values of key variables after placebo and policosanol*

Varijabla Variable	95%-tni interval pouzdanosti razlike 95% confidence interval of difference donja granica lower limit	 gornja granica upper limit	t	df	P
$KOLESTEROL_{placebo}$ – $KOLESTEROL_{polikozanol}$ $Cholesterol_{policosanol}$	0,113	0,680	2,79	66	0,007
$TRIGLICERIDI_{placebo}$ – $TRIGLICERIDI_{polikozanol}$ $Triglycerides_{policosanol}$	–0,175	0,666	1,16	66	0,248
$HDL\text{-}KOL_{placebo}$ – $HDL\text{-}KOL_{polikozanol}$ $HDL\text{-}CHOL_{policosanol}$	–0,056	0,083	0,37	66	0,712
$HDL2\text{-}KOL_{placebo}$ – $HDL2\text{-}KOL_{polikozanol}$ $HDL2\text{-}CHOL_{policosanol}$	–0,074	0,036	–0,68	48	0,497
$HDL3\text{-}KOL_{placebo}$ – $HDL3\text{-}KOL_{polikozanol}$ $HDL3\text{-}KOL_{policosanol}$	–0,048	0,105	0,75	46	0,455
$LDL\text{-}KOL_{placebo}$ – $LDL\text{-}KOL_{polikozanol}$	–0,187	0,427	0,78	63	0,437
$Ox\text{-}LDL_{placebo}$ – $Ox\text{-}LDL_{polikozanol}$	–18,933	1,508	–1,73	38	0,093
$Lp(a)_{placebo}$ – $Lp(a)_{polikozanol}$	–0,016	0,121	1,53	57	0,132
apo A $I_{placebo}$ – apo A $I_{polikozanol}$	–0,176	–0,006	–2,14	58	0,037
apo $B_{placebo}$ – apo $B_{polikozanol}$	–0,176	0,021	–1,58	56	0,120

Tablica 3. *Deskriptivne mjere postotnih promjena za ključne varijable nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola u odnosu na vrijednosti nakon primjene dijete*
Table 3. *Descriptive measures of percent changes for key variables after placebo and policosanol with regard to values after diet*

Varijabla Variable	Prosjek Average	N	SD
$KOLESTEROL_{placebo/dijeta}$ Cholesterol	103,11	66	14,01
$KOLESTEROL_{polikozanol/dijeta}$ $Cholesterol_{policosanol}$	97,92	66	15,25
$TRIGLICERIDI_{placebo/dijeta}$ Triglycerides	116,01	66	45,53
$TRIGLICERIDI_{polikozanol/dijeta}$ $Triglycerides_{policosanol}$	109,58	66	52,06
$HDL\text{-}KOL_{placebo/dijeta}$ HDL-CHOL	106,02	67	28,05
$HDL\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$ $HDL\text{-}CHOL_{policosanol}$	103,05	67	19,92
$HDL2\text{-}KOL_{placebo/dijeta}$ HDL2-CHOL	112,07	37	68,14
$HDL2\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$ $HDL2\text{-}CHOL_{policosanol}$	124,28	37	166,00
$HDL3\text{-}KOL_{placebo/dijeta}$ HDL3-CHOL	121,56	35	51,78
$HDL3\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$ $HDL3\text{-}CHOL_{policosanol}$	113,56	35	43,31
$LDL\text{-}KOL_{placebo/dijeta}$ LDL-CHOL	100,90	62	25,09
$LDL\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$ $LDL\text{-}CHOL_{policosanol}$	101,04	62	24,16
$Ox\text{-}LDL_{placebo/dijeta}$	100,40	39	37,65
$Ox\text{-}LDL_{polikozanol/dijeta}$	112,80	39	50,46
$Lp(a)_{placebo/dijeta}$	95,24	46	30,92
$Lp(a)_{polikozanol/dijeta}$	90,34	46	41,29
apo A $I_{placebo/dijeta}$	104,63	49	24,74
apo A $I_{polikozanol/dijeta}$	110,41	49	24,60
apo $B_{placebo/dijeta}$	130,52	47	79,02
apo $B_{polikozanol/dijeta}$	140,84	47	104,82

tablici 3. primjerice vidi da se ukupni kolesterol nakon primjene placeba povisio u prosjeku za 3,11%, a nakon primjene polikozanola snizio u prosjeku na 97,92% od vrijednosti postignutih nakon dijete, odnosno snizio se u prosjeku za 2,08%. Intraindividualnom usporedbom postotne promjene vrijednosti ispitivanih varijabla našla se statistički značajna razlika u korist polikozanola samo za ukupni kolesterol, ali na znatno nižoj razini značajnosti (P<0,019) nego kad su se uspoređivale izmjerene vrijednosti.

Kako se promjena vrijednosti u odnosu na stanje nakon dijete od ispitanika do ispitanika kretala bilo u pozitivnom (povišenje) bilo u negativnom (sniženje) smjeru (primjerice ukupni je kolesterol nakon primjene placeba pokazivao promjenu od 76% u odnosu na vrijednosti nakon dijete, dakle 24%-tno sniženje do 140% od vrijednosti nakon dijete, dakle 40%-tni porast vrijednosti, a vrlo sličan raspon vrijednosti uočen je i za polikozanol od 37%-tnog sniženja do 45%-tnog povišenja), to je za sve varijable učinjena usporedba proporcija ispitanika u kojih se vrijednost varijable nakon određenog tretmana smanjila odnosno povećala. Rezultati su prikazani na tablicama 5., 6. i 7., i to samo za varijable u kojima je došlo do statistički značajne razlike u proporcijama ispitanika sa sniženjem odnosno povišenjem vrijednosti između dvaju tretmana (placebo/polikozanol). Na tablici 5. vidi se da je do sniženja ukupnog kolesterola u razdoblju pokusa u kojem se davao polikozanol došlo u 38 od 66 ispitanika, a u razdoblju placeba u 25 od 66 ispitanika. Razlika je statistički značajna na 2%-tnoj razini značajnosti u korist polikozanola.

Za LDL-kolesterol intraindividualna razlika originalnih izmjerenih vrijednosti nakon placeba i nakon polikozanola nije bila statistički značajna (tablica 2.), kao ni intraindividualna razlika postotnih promjena vrijednosti u odnosu na početne vrijednosti nakon dijete (tablica 3.). Usporede li se, međutim, proporcije ispitanika u kojih je došlo do sniženja LDL-kolesterola između početnih vrijednosti i nakon primjene placeba s proporcijama ispitanika u kojih je došlo do sniženja LDL-kolesterola između početnih vrijednosti i nakon primjene polikozanola (21 od 64 odnosno 36% prema 38 od 64 odnosno 59%), razlika je statistički značajna u korist polikozanola (tablica 6.).

Razlika je statistički značajna i za apo B, na 5%-tnoj razini značajnosti, ali u korist placeba (sniženje u 23 od 47 ispitanika nakon placeba prema sniženju u 14 od 47 ispitanika nakon polikozanola) (tablica 7.).

Nije nađena statistički značajna razlika između uspoređivanih razdoblja pokusa u varijablama AST, ALT, GGT, CK, glukoza i bilirubin (tablica 8.).

Tablica 4. *Usporedba razlika postotnih promjena za ključne varijable nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola u odnosu na vrijednosti nakon primjene dijete*
Table 4. *Comparison of differences of percent changes for key variables after placebo and policosanol with regard to values after diet*

Varijabla Variable	95%-tni interval pouzdanosti razlike 95% confidence interval of difference		t	df	P
	donja granica lower limit	gornja granica upper limit			
$KOLESTEROL_{placebo/dijeta} - KOLESTEROL_{polikozanol/dijeta}$	1,09	9,28	2,53	65	0,14
$TRIGLICERIDI_{placebo/dijeta} - TRIGLICERIDI_{polikozanol/dijeta}$	–7,99	20,84	0,89	65	0,377
$HDL\text{-}KOL_{placebo/dijeta} - HDL\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$	–3,71	9,65	0,88	66	0,378
$HDL2\text{-}KOL_{placebo/dijeta} - HDL2\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$	–59,17	34,75	–0,54	36	0,601
$HDL3\text{-}KOL_{placebo/dijeta} - HDL3\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$	–5,37	21,39	1,22	34	0,232
$LDL\text{-}KOL_{placebo/dijeta} - LDL\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$	–7,36	7,08	–0,04	61	0,969
$Ox\text{-}LDL\text{-}KOL_{placebo/dijeta} - Ox\text{-}LDL\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$	–26,29	1,48	–1,81	38	0,079
$Lp(a)_{placebo/dijeta} - Lp(a)_{polikozanol/dijeta}$	–7,44	17,24	0,79	45	0,428
apo $A\ I_{placebo/dijeta}$ – apo $A\ I_{polikozanol/dijeta}$	–14,19	2,63	–1,38	48	0,174
apo $B_{placebo/dijeta}$ – apo $B_{polikozanol/dijeta}$	–27,05	6,41	–1,24	46	0,221

Tablica 5. *Odnos sniženja i povišenja ukupnog kolesterola nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola*
Table 5. *Relation of decrease and increase in total cholesterol after placebo and policosanol*

		$KOL_{polikozanol}$ <	$KOL_{polikozanol}$ ≥	Σ
$KOL_{placebo}$	<	18	7	25
	≥	20	21	41
Σ		38	28	66

	Test Vrijednost/Value	P
$McNemarX^2$	5,33	0,019
df	1	

Tablica 6. *Odnos sniženja i povišenja LDL-kolesterola nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola*
Table 6. *Relation of decrease and increase in LDL cholesterol after placebo and policosanol*

		$LDL_{polikozanol}$ <	$LDL_{polikozanol}$ ≥	Σ
$LDL_{placebo}$	<	20	3	21
	≥	18	23	41
Σ		38	26	64

	Test Vrijednost/Value	P
$McNemarX^2$	9,33	0,001
df	1	

Tablica 7. *Odnos sniženja i povišenja apo B nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola*
Table 7. *Relation of decrease and increase in apo B after placebo and policosanol*

		apo $B_{polikozanol}$ <	apo $B_{polikozanol}$ ≥	Σ
apo $B_{placebo}$	<	11	12	23
	≥	3	21	24
Σ		14	33	47

	Test Vrijednost/Value	P
$McNemarX^2$	4,27	0,035
df	1	

Rasprava

Rezultati niza kliničkih ispitivanja upućuju na antilipemičke učinke polikozanola iz šećerne trske ne samo u zdravih dobrovoljaca[20] već i u bolesnika s vrlo umjerenom hiperkolesterolemijom,[21] u bolesnika s hiperkolesterolemijom tipa II po Fredricksonu,[22–24] u starijih bolesnika s hiperkolesterolemijom,[25] u adolescenata s hiperkolesterolemijom[26] te u bolesnika s hiperkolesterolemijom i dijabetesom tipa 2.[27] Najveće do danas načinjeno ispitivanje s polikozanolom iz šećerne trske obuhvatilo je čak 589 starijih bolesnika obaju spolova sa hipertenzijom i hiperkolesterolemijom tipa II po Fredricksonu koji nisu imali dokazanu koronarnu ni cerebrovaskularnu bolest.[28] Nakon 6 tjedana dijete bolesnici su randomizirani. Jedna skupina dobivala je 5 mg polikozanola na dan a druga placebo tijekom 12 mjeseci. U onih u kojih nije postignuta nakon 6 mjeseci koncentracija ukupnog kolesterola >6,1 mmol/l doza je povišena na 10 mg na dan. Polikozanol je značajno ($p<0.00001$) snizio LDL-kolesterol, i to za 20,5%, ukupni kolesterol za 15,4%, trigliceride za 11,9%, a značajno je ($p<0.0001$) povisio zaštitni HDL-kolesterol (za 12,7%). Osim toga polikozanol je značajno snizio sistolički krvni tlak u usporedbi s početnim vrijednostima i s placebom. Nikakva ozbiljnija nuspojava polikozanola nije uočena tijekom tog ispitivanja. U jedinom ispitivanju u kojem je promatran utjecaj polikozanola na indeks tjelesne mase nisu se uspjeli dokazati nikakvi učinci na taj pokazatelj.[29]

Antilipemički učinci polikozanola iz šećerne trske uspoređivani su i sa statinima. Tako je u randomiziranom jednostruko slijepom ispitivanju na 75 bolesnika s hiperkolestero-

Tablica 8. *Transaminaze, CK i bilirubin nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola*
Table 8. *Transaminase, CK and bilirubin after placebo and policosanol*

Varijabla Variable	Razlike među parovima Differences between pairs 95%-tni interval pouzdanosti razlike 95% confidence interval of difference		t	df	P
	donja granica lower limit	gornja granica upper limit			
$AST_{placebo} - AST_{polikozanol}$	–3,85	2,07	0,604	55	0,548
$ALT_{placebo} - ALT_{polikozanol}$	–5,78	7,36	0,241	54	0,811
$GGT_{placebo} - GGT_{polikozanol}$	–5,57	10,59	0,626	44	0,534
$CK_{placebo} - CK_{polikozanol}$	–101,21	35,96	0,956	50	0,344
$BIL_{placebo} - BIL_{polikozanol}$	–2,50	1,03	0,867	20	0,396

lemijom tipa II (broj je ispitanika bio podjednak onom u našem ispitivanju) uspoređivano djelovanje 10 mg polikozanola na dan sa 10 mg atorvastatina na dan.[30] I nakon 4 ($p<0,0001$) i nakon 8 ($p<0,00001$) tjedana polikozanol je u tom ispitivanju značajno snizio LDL-kolesterol u odnosu na početne vrijednosti, i to za 17%, odnosno 23,1%, dok je sniženje pod atorvastatinom iznosilo 28,4%, odnosno 29,8%. I polikozanol (za 15,4%) i atorvastatin (za 15,5%) značajno su snizili i trigliceride u krvi. Pod utjecajem polikozanola, ali ne i atorvastatina, došlo je do značajnog ($p<0,05$) povišenja zaštitnog HDL-kolesterola za 5,3%. Za razliku od onih na atorvastatinu, ni jedan bolesnik na polikozanolu nije imao nikakvih neželjenih nuspojava.

U drugom dvostruko slijepom ispitivanju 28 bolesnika (dakle upola manje nego u našem ispitivanju) randomizirano je da primaju ili 10 mg polikozanola ili 20 mg lovastatina na dan.[31] Nakon 20 tjedana terapije, davanjem polikozanola se osim snižavanja ukupnog i LDL-kolesterola za 17,5% odnosno 31%, postiglo povišenje HDL-kolesterola za 31,5%. Za razliku od bolesnika koji su dobivali lovastatin, ni jedan od bolesnika na polikozanolu nije imao neželjenih nuspojava. I u usporedbama sa simvastatinom i pravastatinom pokazani su značajni i s ovim statinima usporedivi antilipemički učinci polikozanola iz šećerne trske.[32,33]

Naši rezultati pokazuju da davanje polikozanola iz riže u dozi od 10 mg na dan značajno smanjuje ukupni kolesterol, iako ne tako snažno kao statini. Međutim, nismo uspjeli dokazati nikakvo značajno sniženje LDL-kolesterola ni povišenje zaštitnog HDL-kolesterola koje je pokazano s polikozanolom iz šećerne trske[34] premda bi povišenje apo A I koje smo dokazali moglo upućivati na veću količinu zaštitnih HDL-čestica. Nismo uspjeli dokazati nikakav učinak polikozanola iz riže na HDL2 i HDL3-kolesterol, apoprotein B, Lp(a) te Ox-LDL. Budući da u do sada provedenim ispitivanjima s polikozanolom iz šećerne trske ti pokazatelji uopće nisu bili promatrani, teško je komentirati naše nalaze. Ipak, smatramo da bi se slabiji učinci polikozanola iz riže u usporedbi s onim iz šećerne trske mogli objasniti drugačijim sastavom polikozanola. Naime, sastav polikozanola iz trske je ovakav: oktakozanol (62,9%), triakontanol (12,6%) i heksakozanol (6,2%),[35] dok polikozanol iz riže sadržava manje oktakozanola (32,7%), a više triakontanola (18,9%) i heksakozanola (27,4%). Smatramo da bi manji sadržaj oktakozanola mogao biti odgovoran za nešto slabiji antilipemični učinak polikozanola iz riže. To se, međutim, ne poklapa s rezultatima jedinog do sada provedenog istraživanja s polikozanolom iz pšeničnih klica koji je podjednakog sastava kao onaj iz šećerne trske (sadržava 67% oktakozanola, 6% heksakozanola i 12% triakozanola). Naime, u tom se istraživanju provedenom na 58 zdravih dobrovoljaca (dakle na uzorku ispitanika podjednako velikom kao što je bio naš) davanjem 20 mg polikozanola iz pšeničnih klica na dan tijekom 4 tjedna nisu uspjeli dokazati nikakvi učinci na serumske lipide i lipoproteine.[36]

Valja istaknuti da antilipemički učinci polikozanola ni u našem ispitivanju, ni u bilo kojem drugom ispitivanju s polikozanolom, nisu bili praćeni bilo kakvim kliničkim ili laboratorijskim neželjenim nuspojavama.

Ovo je ispitivanje pomogla tvrtka Milsing d.o.o. iz Zagreba koja je osigurala kapsule polikozanola i placeba

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo*. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Zagreb, 2004;1–67.
2. *Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E*. Novije spoznaje o patofiziologiji ateroskleroze. Liječ Vjesn 2001;123:26–31.
3. *Reiner Ž*. Statini u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. Medicus 2003;12:85–90.
4. *Reiner Ž*. Uloga i mjesto hipolipemika danas. Medicus 2002;11:37–47.
5. *Pons P, Mas R, Illnait J*. Efficacy and safety of policosanol in patients with primary hypercholesterolemia. Curr Ther Res 1992;51:568–75.
6. *Aneiros E, Mas R, Calderon*. Effect of policosanol in lowering cholesterol levels in patients with type II hypercholesterolemia. Curr Ther Res 1995;56:176–82.
7. *Canetti M, Moreiro, lllnait J*. One-year study of the effect of policosanol on lipid profile in patients with type II hypercholesterolemia. Adv Ther 1995;12:245–54.
8. *Canetti M, Moreiro M, Mas R*. A two-year study on the efficacy and tolerability of policosanol in patients with type II hyperlipoproteinaemia. Int J Clin Pharmacol Res 1995;15:159–65.
9. *Menendez R, Fernandez I, del Rio A*. Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. Biol Res 1994;27:199–203.
10. *Menendez R, Amor AM, Gonzales RM*. Effect of policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats. Biol Res 1996;29:253–7.
11. *Menendez R, Arruzazabala ML, Mas R*. Cholesterol-lowering effect of policosanol on rabbits with hypercholesterolemia induced by a wheat starch-casein diet. Br J Nutr 1997;77:923–32.
12. *Menendez R, Amor AM, Rodeiro*. Policosanol modulates HMG-CoA reductase activity in cultured fibroblasts. Arch Med Res 2001;32:8–12.
13. Castano G, Mas Ferreiro R, Fernandez J. A long-term study of policosanol in the treatment of intermittent claudication. Angiology 2001; 52:115–25.
14. *Castano G, Mas R, Fernandez L, Gamez R, Illnait J*. Effects of policosanol and lovastatin in patients with intermittent claudication: A double-blind comparative pilot study. Angiology 2003;54:25–38.
15. *Burstein M, Scholnick HR, Morfin R*. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. J Lipid Res 1970;11:583–95.
16. *Wieland H, Seidel D*. A simple specific method for precipitation of low density lipoproteins. J Lipid Res 1983;24:904–9.
17. *Gidez LI, Miller GJ, Burstein M, Slagle S, Eder HA*. Separation and quantitation of subclases of human plasma high density lipoproteins by a simple precipitation procedure. J Lipid Res 1982;23:1206–23.
18. *Thomas L*. Clinical laboratory diagnostics. Frankfurt: TH Books Verlasgesellschaft mbH; 1998.
19. *Itabe H, Yamamoto H, Imanaka T i sur*. Sensitive detection of oxidatively modified low density lipoprotein using a monoclonal antibody. J Lipid Res 1996;37:45–53.

20. *Hernandez F, Illnait J, Mas R*. Effects of policosanol on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers. Curr Ther Res 1992;51:568–75.
21. *Castano G, Mas R, Fernandez J*. Effects of policosanol on borderline to mildly elevated serum total cholesterol levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, comparative study. Curr Ther Res 2003;64(8):522–37.
22. *Mas R, Castano G, Illnait J*. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. Clin Pharmacol Ther 1999;65:439–47.
23. *Castano G, Mas R, Fernandez L*. Effect of policosanol on postmenopausal women with type II hypercholesterolemia. Gynecol Endocrinol 2000;13:1–9
24. *Castano G, Mas R, Fernandez L*. Comparison of two regimens of policosanol administered at 20 mg/d in patients with type II hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, double-dummy study. Curr Ther Res 2001;62:194–208.
25. *Castano G, Mas R, Fernandez L*. Comparison of the efficacy and tolerability of policosanol with atorvastatin in elderly patients with type II hypercholesterolemia. Drugs Aging 2003;20(2):153–63.
26. *Castano G, Mas R, Fernandez L, Illnait J, Hernandez E, Fernandez JC, Gamez R, Gutierrez C, Alvarez E*. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of policosanol in adolescents with type II hypercholesterolemia. Curr Ther Res 2002; 63(4):286–303.
27. *Crespo N, Alvarez R, Mas R*. Effect of policosanol on patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and hypercholesterolemia. Curr Ther Res 1997;58:4–51.
28. *Castano G, Mas R, Fernandez JC, Fernandez L, Illnait J, Lopez E*. Effects of policosanol on older patients with hypertension and type II hypercholesterolaemia. Drugs R D 2002;3:159–72.
29. *Castano G, Mas R, Fernandez JC, Illnait J*. Comparative effects of two once-daily regimens of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. Curr Ther Res Clin Exp 1997;58:154–62.
30. *Castano G, Mas R, Fernandez L*. Comparison of the efficacy and tolerability of policosanol with atorvastatin in elderly patients with type II hypercholesterolemia. Drugs Aging 2003;20(2):153–63.
31. *Castano G, Mas R, Fernandez L, Gamez R, Illnait J*. Effects of policosanol and lovastatin in patients with intermittent claudication: A double-blind comparative pilot study. Angiology 2003;54:25–38.
32. *Ortensi G, Gladstein J, Vaili H*. A comparative study of policosanol versus simvastatin in elderly patients with hypercholesterolemia. Curr Ther Res 1997;58:390–401.
33. *Benitez M, Romero C, Mas R*. A comparative study of policosanol versus pravastatin in patients with type II hypercholesterolemia. Curr Ther Res 1997;58:859–67.
34. *Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G*. Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: Plant sterols and stanols versus policosanol. Pharmacotherapy 2005;25(2):171–83.
35. *Gouni-Berthold I, Berthold HK*. Policosanol: Clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. Am Heart J 2002; 143:356–65
36. *Lin Y, Rudrum M, Van der Wielen RPJ i sur*. Wheat germ policosanol does not lower blood cholesterol concentrations in healthy adults. Atherosclerosis 2003;4(2):277.

TRANSLUMINALNA BALONSKA VALVULOPLASTIKA U NOVOROĐENČADI I DOJENČADI S KRITIČNOM AORTNOM STENOZOM

TRANSLUMINAL BALLOON VALVULOPLASTY IN NEONATES AND INFANTS WITH CRITICAL AORTIC STENOSIS

IVAN MALČIĆ, DALIBOR ŠARIĆ, ANDREA DASOVIĆ-BULJEVIĆ, THOMAS DISESSA, FRANK UHLEMANN*

Deskriptori: Aortna valvularna stenoza – kongenitalna, dijagnostika, liječenje; Balonska dilatacija – metode; Ishod liječenja; Novorođenčad; Dojenčad

Sažetak. Svrha ovog rada jest ocjena valjanosti balonske valvuloplastike u djece s kritičnom aortnom stenozom na osnovi kliničkih (smanjeni srčani izbačaj, kardiogeni šok, srčana zastojna slabost) i ehokardiografskih kriterija (morfološki jasna hipertrofija lijeve klijetke, oslabljena funkcija lijeve klijetke, neovisno o transvalvularnom gradijentu). Procijenili smo djelotvornost balonske valvuloplastike u petero djece (svi muški) kojima je učinjena dilatacija u razmaku od 3,5 godine (od listopada 1998. do svibnja 2003. godine). Dob pri dilataciji bila je 29 +/–24 dana, tjelesna težina kod dilatacije 3,92±0,82 kg, tjelesna površina 0,24±0,03 m^2. U svih je valvuloplastika učinjena transfemoralnim putem balonom promjera 6–8 mm, višestrukim punjenjem balona kontrastom manualno, s tlakom 4–6 bara. Sistolički gradijent tlaka između aorte i lijeve klijetke smanjio se od 68±20,5 mmHg na 9±10,95 mmHg, što znači za 85% ($p<0,01$). Aortni prsten izmjeren je 9,2±0,84 mm, a omjer balon/aortni prsten 0,8±0,04. U sve djece je dilatacija izvedena bez komplikacija. Stupanj aortne insuficijencije neposredno nakon dilatacije nije se povećao. Praćenje je učinjeno za sve bolesnike u razmaku od 3,2 do 54 mjeseca. Svi su bolesnici bez kliničkih simptoma bolesti. Na osnovi ehokardiografske analize u dvoje djece se razvila aortna insuficijencija II. stupnja, dvoje ima trivijalnu aortnu insuficijenciju, a jedan nema insuficijenciju. Vrijednost gradijenta između aorte i lijeve klijetke izmjerena doplerski iznosi 33±10,95 mmHg (min. 20, maks. 50 mmHg), što je značajno niže nego prije dilatacije ($p<0,01$). U jednog djeteta slijedi operacija po Rossu (gradijent 50 mmHg, insuficijencija aortne valvule II. stupnja, dob 4,5 god.). Neposredni i kasni rezultati balonske aortne valvuloplastike u novorođenčadi i dojenčadi s kritičnom aortnom stenozom ohrabruju i u našim uvjetima.

* **Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska** (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.; Dalibor Šarić, dr. med.; Andrea Dasović-Buljević, dr. med.), **Odjel za pedijatrijsku kardiologiju i jedinica za neonatologiju, Klinike za dječje bolesti Kentucky, SAD** (Thomas DiSessa, dr. med.), **Centar za kongenitalne srčane bolesti, Olgahospital, Stuttgart, Njemačka** (Frank Uhlemann, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 2. ožujka 2004., prihvaćeno 4. listopada 2005.