

## KLINIKINIAI TYRIMAI

### Didelių atorvastatino dozių poveikis vainikinių arterijų endotelio funkcijai

Audrius Šimaitis, Aleksandras Laucevičius<sup>1</sup>

Klaipėdos jūrininkų ligoninė, <sup>1</sup>Vilniaus universiteto Kardiologijos klinika

**Raktažodžiai:** aterosklerozė, koronarinė širdies liga, endotelio disfunkcija, acetilcholino mėginys, atorvastatinas.

**Santrauka.** Tikslas. Šio darbo tikslas – ištirti, kokią poveikį turi didelės atorvastatino dozės (80 mg per parą) vainikinių arterijų disfunkcijai.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Tirti pacientai, kurie skundėsi koronarinei širdies ligai būdingais simptomais ir kuriems koronarografijos metu rasta nereikšmingų pakitimų (vainikinių arterijų stenozė mažesnė kaip 50 proc.). Vainikinių arterijų disfunkcija diagnozuota intrakoronarinio acetilcholino mėginio metu. Acetilcholino buvo lašinama trimis pakopomis (po dvi minutes): numanoma acetilcholino koncentracija vainikinėse arterijose  $10^{-6}$  mol/l,  $3,3 \times 10^{-6}$  mol/l ir  $10^{-6}$  mol/l. 16-kai gydymo grupės pacientų buvo skiriama atorvastatino 80 mg per parą, 12-ka pacientų sudarė kontrolinę grupę. Po šešių mėnesių pakartotas acetilcholino mėginys.

Rezultatai. Po šešių mėnesių bendrasis cholesterolis atorvastatino grupėje sumažėjo 40,6 proc. ( $p < 0,01$ ), mažo tankio lipoproteinų cholesterolis sumažėjo 55,4 proc. ( $p < 0,01$ ), didelio tankio lipoproteinų cholesterolis padidėjo 24,7 proc. ( $p = 0,015$ ), trigliceridų sumažėjo 29,6 proc. ( $p = 0,026$ ). Po šešių mėnesių kontrolinėje grupėje lipidų kiekis nepakito. Prieš gydymą šių segmentų diametro pokytis į acetilcholiną buvo vienodas:  $-16,8 \pm 11,6$  proc. atorvastatino grupėje ir  $-14,2 \pm 13,7$  proc. kontrolinėje grupėje pirmos pakopos metu ( $p = 0,58$ );  $-43,5 \pm 21,2$  proc. atorvastatino grupėje ir  $-41,2 \pm 22,4$  proc. kontrolinėje grupėje antros pakopos metu ( $p = 0,79$ );  $-64,5 \pm 12,4$  proc. (10 segmentų) atorvastatino grupėje ir  $-57,4 \pm 15,6$  proc. (5 segmentai) kontrolinėje grupėje trečios pakopos metu ( $p = 0,35$ ). Po gydymo labiausiai sureagavusių į acetilcholiną segmentų atorvastatino grupėje buvo gerokai mažesnis negu kontrolinės grupės tiriamųjų:  $-6,5 \pm 14,5$  proc. atorvastatino grupėje ir  $-18,3 \pm 14,0$  proc. kontrolinėje grupėje pirmos pakopos metu ( $p = 0,04$ );  $-19,7 \pm 22,8$  proc. atorvastatino grupėje ir  $-40,0 \pm 25,0$  proc. kontrolinėje grupėje antros pakopos metu ( $p = 0,034$ );  $-29,9 \pm 21,3$  proc. (6 segmentai) atorvastatino grupėje ir  $-48,7 \pm 19,0$  proc. (3 segmentai) kontrolinėje grupėje trečios pakopos metu ( $p = 0,24$ ).

Išvada. Gydymas didelėmis atorvastatino dozėmis žymiai sumažino vainikinių arterijų endotelio disfunkciją ligoniams, sergantiems koronarine širdies liga ir turintiems vainikinėse arterijose minimalių pakitimų, kurių rasta koronarografijos metu.

#### Įvadas

Endotelio disfunkcija yra vienas ankstyviausių koronarinės širdies ligos (KŠL) simptomų bei patogenezinių grandžių, išliekantis visose KŠL formose ir stadijose (1). Iki šiol nėra aiškaus atsakymo, kaip efektyviai, greitai ir anksti nustatyti endotelio disfunkciją. Du trečdaliai infarktų įvyksta tose vainikinių arterijų vietose, kur stenozės procentas yra iki 50 proc. (2). Be to, vienu atveju iš šimto infarktas įvyksta pacien-

tams, kuriems vainikinės arterijos koronarografijos metu atrodo be matomų pakitimų (3). Ankstyvas endotelio disfunkcijos ir koronarinės širdies ligos diagnozavimas bei gydymas galėtų sustabdyti KŠL progresavimą, būtų galima išvengti grėsmingų KŠL pasireiškimo formų (miokardo infarkto, nestabilios krūtinės anginos, koronarinės kardiomiopatijos). Pastaraisiais metais atsirado invazinių ir neinvazinių endotelio disfunkcijos diagnozavimo būdų. Jie nuolat tobulinami.

Nei invazinių, nei neinvazinių tyrimų, kur būtų tiriamas atorvastatino poveikis endotelio disfunkcijai, neatlikta. Be to, į daugelį anksčiau atliktų statinų tyrimų buvo įtraukti ligoniai, kuriems buvo ryškus aterosklerozinis procesas (stenozė didesnė kaip 50 proc.) bent vienoje arterijoje (4, 5). Be to, iki šiol mažai buvo tyrinėtas didelių statinų dozių poveikis endotelio disfunkcijai. Remiantis šiais faktais, nutarta atlikti tyrimą, į kurį būtų įtraukti ligoniai, sergantys KŠL ir kuriems nėra reikšmingų pakitimų vainikinėse arterijose (stenozė mažesnė kaip 50 proc.), tačiau jiems nustatoma vainikinių arterijų disfunkcija. Šie ligoniai šešis mėnesius buvo gydomi didelėmis atorvastatino dozėmis (80 mg per parą). Tyrimo tikslas – ištirti, kaip didelės atorvastatino dozės veikia ligonių, kuriems nustatyta angiografiškai minimalių pakitimų vainikinėse arterijose, endotelio disfunkcija. Tyrimas atliktas 2001 metais Klaipėdos jūrininkų ligoninėje, jo protokolą patvirtino Lietuvos bioetikos komitetas.

#### Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Į antrąjį etapą pateko pirmojo etapo pacientai, kuriems acetilcholino mėginio metu nustatyta endotelio disfunkcija ir kurie sirgo simptomine KŠL (krūtinės anginos klinika, pacientas sirgęs ūminiu miokardo infarktu arba nestabilia krūtinės angina), kurių mažo tankio lipoproteinų cholesterolis daugiau kaip 3,0 mmol/l (gydymo grupė) ir kurių kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija daugiau kaip 40 proc. Tyrimas buvo prospektyvusis, paralelinių grupių, atviras. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: gydymo grupė (21 pacientas) ir kontrolinė grupė (19 pacientų). Po šešių mėnesių acetilcholino mėginys buvo pakartotas

28 pacientams: 16 atorvastatino grupėje ir 12 kontrolinėje grupėje (1 lentelė). Norint išvengti subjektyvumo, pirmas 21 pacientas, atitinkantis antrojo etapo kriterijus, buvo priskirtas gydymo atorvastatino grupei, o kiti 19 pacientų buvo priskirti kontrolinei grupei. Gydymo grupės pacientams buvo skiriama atorvastatino 80 mg per parą; kontrolinės grupės pacientams skirti jų patologijai gydyti visi reikalingi medikamentai, išskyrus cholesterolį mažinančius preparatus. Kiti abiejų grupių pacientų vartojami vaistai nesiskyrė. Pacientai buvo gydomi šešis mėnesius. Laboratoriniai tyrimai buvo kartojami po trijų ir po šešių mėnesių.

Acetilcholino (6) buvo lašinama trimis pakopomis: dvi minutes 30 µg/min. greičiu (numanoma acetilcholino koncentracija vainikinėje arterijoje  $10^{-6}$  mol/l); dvi minutes 100 µg/min. (numanoma acetilcholino koncentracija vainikinėje arterijoje  $3,3 \times 10^{-6}$  mol/l) ir dvi minutes 300 µg/min. (numanoma acetilcholino koncentracija vainikinėje arterijoje  $10^{-5}$  mol/l). Acetilcholino buvo lašinama tol, kol vainikinė arterija susiaurėdavo daugiau kaip 50 proc. (matuojant skersmenį) arba ryškiai sulėtėdavo kraujotaka vainikinėje arterijoje. Po acetilcholino infuzijos buvo suleidžiama 300 µg nitroglicerino į vainikinę arteriją. Jei tokia nitroglicerino dozė nepašalindavo vainikinės arterijos spazmo, ji buvo kartojama 1–2 kartus.

Priekinėje tarpskilvelinėje ir juosiančiojoje vainikinėse arterijose buvo pasirinkti trys segmentai (proksimalinis, vidurinis ir distalinis). Vienam pacientui buvo analizuoti šeši segmentai; labiausiai sureagavęs segmentas buvo pasirinktas kaip pagrindinis statistinei analizei. Tas pats segmentas buvo tiriamas ir trečiojo

1 lentelė. Atorvastatino ir kontrolinės grupės pacientų charakteristika

Charakteristika	Atorvastatino grupė	Kontrolinė grupė	p
Pacientų skaičius	16	12	
Moterų skaičius	8 (50%)	3 (25%)	0,1
Amžiaus vidurkis	58,3±11,4 m.	52±11,4 m.	0,08
Rūkymas	4 (25%)	4 (33%)	0,32
Hipertenzija	11 (69%)	9 (75%)	0,37
Krūvio stenokardija	11 (69 %)	10 (83%)	0,2
Ramybės stenokardija	14 (88%)	10 (83%)	0,36
Buvęs ūminis koronarinis sindromas	7 (44%)	4 (33%)	0,28
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	6,1±1	6,1±1,5	0,74
MTL cholesterolis (mmol/l)	4,6±1	4,1±1,5	0,46
DTL cholesterolis (mmol/l)	1±0,2	1,4±0,4	<0,05
Trigliceridai (mmol/l)	1,3±0,6	1,6±0,7	0,47
Išstūmimo frakcija	66±6,2%	64±7,2%	0,22

vizito metu. Buvo lyginama vazomotorinė reakcija prieš gydymą ir po gydymo atorvastatino bei kontrolinėje grupėse. Tokiu pačiu būdu buvo analizuojami ir visi kiti disfunkciniai segmentai. Jei visų trijų pakopų metu spazmo, daugiau kaip 50 proc. siaurinančio vainikinę arteriją, sukelti nepavyko, endotelio disfunkcija buvo laikoma, jei vainikinė arterija susiaurėjo daugiau kaip 5 proc. Matavimas buvo atliekamas remiantis rentgeno nuotrauka.

*Statistinė duomenų analizė.* Duomenų analizei naudoti statistiniai programų paketai „Statistika“, „SPSS“ ir „MS Excel“ lentelės. Kintamųjų (tiriamųjų požymių) kaupimui buvo naudojamos „MS Excel“ lentelės. Tikrintas registruotų kintamųjų pasiskirstymas pagal normalųjį dėsnį. Apskaičiuoti: parametru aritmetinis vidurkis, paklaida, dispersija – imties standartinis nuokrypis (SD). Statistinio įvertinimo tikslumui ir patikimumui nustatyti buvo skaičiuojami pasikliautiniai intervalai, priklausomai nuo pasikliautinumo lygmens ( $p < 0,05$  bei  $p < 0,01$ ). Nepriklausomų bei priklausomų grupių parametru vidurkių statistiškai reikšmingi skirtumai vertinti pagal Stjudento (t) kriterijų. Dispersijų lygybės hipotezė tikrinta naudojant Levene testą. Kokybinių požymių pasitaikymo dažnumo skirtumams (tikimybinių reikšmių tikrinimas) vertinti taikytas chi kvadrato ( $\chi^2$ ) kriterijus. Kintamųjų priklausomybei vertinti taikytas daugiamatės regresinės analizės (angl. *GLM – general linear model*) metodas. Kategorinių kintamųjų prognozavimui

(endotelio reakcijos sumažėjimas po gydymo daugiau kaip 5 proc. lyginant su pradiniu – 1, tokio poveikio nebuvo – 0) taikytas logistinės regresijos metodas. Kiekybinių charakteristikų ryšiumi nustatyti taikyti tiesinės koreliacinės ir regresinės analizės metodai. Ranginių dydžių ryšiams nustatyti taikyta Spirmeno ranginė koreliacija. Klasifikacinių (nominalinių) dydžių tarpusavio priklausomybei nustatyti apskaičiuotas Pirsono kontingencijos koeficientas.

### Rezultatai

Po šešių mėnesių kontrolinės grupės pacientų lipidai nepakito (3 lentelė). Gydymo grupėje žymiai sumažėjo bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio, trigliceridų, o didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio padidėjo (2 lentelė). Po šešių mėnesių gydymo nustatytas statistiškai reikšmingas bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų koncentracijų skirtumas tarp atorvastatino ir kontrolinės grupių. DTL cholesterolis iki studijos pradžios buvo didesnis kontrolinės grupės pacientų lyginant su atorvastatino grupės. Po šešių mėnesių DTL cholesterolio koncentracija abiejų grupių pacientų buvo vienoda (1 pav.).

Atliekant segmentinę analizę abiejose grupėse, buvo pasirinkta po vieną didžiausią vazokonstriktinį atsaką rodžiusį segmentą pirmojo vizito metu: 16-ka segmentų atorvastatino grupėje ir 12-ka segmentų kontrolinėje grupėje. Prieš gydymą (4 lentelė) šių

**2 lentelė. Kraujo lipidų pokyčiai atorvastatino grupėje po 3 ir po 6 mėnesių**

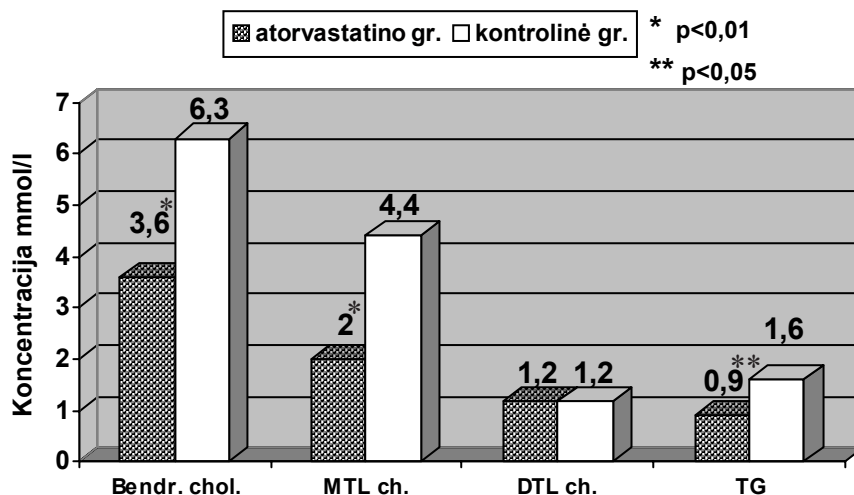
Lipidai	Pradinis	Po 3 mėn.	Po 6 mėn.	Pokytis po 6 mėn. (proc.)
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	6,1±1	3,7±1,1**	3,6±0,7**	-40,6
MTL cholesterolis (mmol/l)	4,6±1	1,9±1,1**	2±0,5**	-55,4
DTL cholesterolis (mmol/l)	1±0,2	1,3±0,4**	1,2±0,3*	+24,7
Trigliceridai (mmol/l)	1,3±0,6	1,2±0,7	0,9±0,6*	-29,6

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

**3 lentelė. Kraujo lipidų pokyčiai kontrolinėje grupėje po 3 ir po 6 mėnesių**

Lipidai	Pradinis	Po 3 mėn.	Po 6 mėn.	Pokytis po 6 mėn. (proc.)
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	6,1±1,5	6,4±1,6	6,3±1,4	+2,3
MTL cholesterolis (mmol/l)	4,1±1,5	4,6±1,4*	4,4±1,4	+7,1
DTL cholesterolis (mmol/l)	1,4±0,4	1,2±0,3	1,2±0,2	-8,2
Trigliceridai (mmol/l)	1,6±0,7	1,2±0,6*	1,6±0,8	-4,3

\*  $p < 0,05$ .



1 pav. Kraujo lipidai abiejose grupėse po 6 mėnesių

segmentų diametro pokytis į acetilcholiną buvo panašus:  $-16,8 \pm 11,6$  proc. atorvastatino grupėje ir  $-14,2 \pm 13,7$  proc. kontrolinėje grupėje pirmos pakopos metu ( $p=0,58$ );  $-43,5 \pm 21,2$  proc. atorvastatino grupėje ir  $-41,2 \pm 22,4$  proc. kontrolinėje grupėje antros pakopos metu ( $p=0,79$ );  $-64,5 \pm 12,4$  proc. (10 segmentų) atorvastatino grupėje ir  $-57,4 \pm 15,6$  proc. (5 segmentai) kontrolinėje grupėje trečios pakopos metu ( $p=0,35$ ). Segmentų skaičiaus skirtumas trečios pakopos metu atsirado dėl to, kad daliai pacientų acetilcholino lašinimas buvo nutrauktas po antros pakopos dėl atsiradusio vainikinių arterijų (VA) spazmo didesnio kaip 50 proc. Nuo endotelio nepriklausoma reakcija abiejose grupėse nesiskyrė (4 lentelė).

Po gydymo (5 lentelė ir 2 pav.) labiausiai surea-

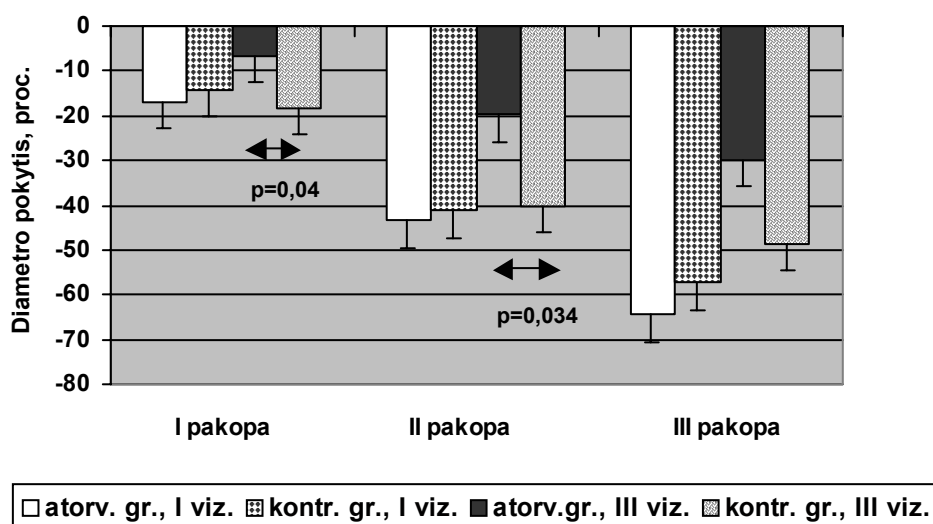
gavusių segmentų diametro pokytis atorvastatino grupės buvo gerokai mažesnis negu kontrolinės grupės:  $-6,5 \pm 14,5$  proc. atorvastatino grupėje ir  $-18,3 \pm 14,0$  proc. kontrolinėje grupėje pirmos pakopos metu ( $p=0,04$ );  $-19,7 \pm 22,8$  proc. atorvastatino grupėje ir  $-40,0 \pm 25,0$  proc. kontrolinėje grupėje antros pakopos metu ( $p=0,034$ ). Trečios pakopos metu dėl nedidelio segmentų skaičiaus skirtumo tarp grupių nebuvo:  $-29,9 \pm 21,3$  proc. (6 segmentai) atorvastatino grupėje ir  $-48,7 \pm 19,0$  proc. (3 segmentai) kontrolinėje grupėje ( $p=0,24$ ). Tačiau lyginant atorvastatino grupės, labiausiai sureagusių segmentų reakciją, matyti, kad trečiojo vizito metu jų nuo endotelio priklausoma reakcija trečios pakopos metu buvo mažesnė negu pirmojo vizito metu:  $-64,5 \pm 12,4$  proc. (10 segmentų)

4 lentelė. Labiausiai sureagavusių segmentų diametro pokyčių lyginimas atorvastatino ir kontrolinėje grupėje (I vizitas)

Pakopa	Atorvastatino grupė (proc.)	Kontrolinė grupė (proc.)	p
I pakopa	$-16,8 \pm 11,6$	$-14,2 \pm 13,7$	0,58
II pakopa	$-43,5 \pm 21,2$	$-41,2 \pm 22,4$	0,79
III pakopa	$-64,5 \pm 12,4$ (10 segm.)	$-57,4 \pm 15,6$ (5 segm.)	0,35
Nitro	$-7,2 \pm 16,1$	$0,3 \pm 18,2$	0,29

5 lentelė. Labiausiai sureagavusių segmentų diametro pokyčių lyginimas atorvastatino ir kontrolinėje grupėje (III vizitas)

Pakopa	Atorvastatino grupė (proc.)	Kontrolinė grupė (proc.)	p
I pakopa	$-6,5 \pm 14,5$	$-18,3 \pm 14,0$	0,04
II pakopa	$-19,7 \pm 22,8$	$-40,0 \pm 25,0$	0,034
III pakopa	$-29,9 \pm 21,3$ (6 segm.)	$-48,7 \pm 19,0$ (3 segm.)	0,24
Nitro	$-16,2 \pm 16,4$	$7,7 \pm 14,3$	0,16



2 pav. Labiausiai sureagavusių segmentų palyginimas

pirmojo vizito metu ir  $-29,9 \pm 21,3$  proc. (6 segmentai) trečiojo vizito metu ( $p=0,001$ ).

Buvo palyginta abiejų grupių visų disfunkcinių segmentų vazokonstrikcija pirmojo vizito metu ir po šešių mėnesių gydymo. Lyginant 86 atorvastatino grupės segmentus su 71 kontrolinės grupės segmentu, pradinis segmentų diametro pokytis (6 lentelė) abiejų grupių tiriamųjų nesiskyrė:  $-10,0 \pm 12,3$  proc. atorvastatino grupės ir  $-10,8 \pm 10,7$  proc. kontrolinės grupės pirmos pakopos metu ( $p=0,69$ );  $-27,4 \pm 19,7$  proc. atorvastatino grupės ir  $-27,0 \pm 17,4$  proc. kontrolinės grupės antros pakopos metu ( $p=0,9$ );  $-40,8 \pm 20,1$  proc. (55 segmentai) atorvastatino grupės ir  $-41,3 \pm 16,9$  proc. (30 segmentų) kontrolinės grupės trečios pakopos metu ( $p=0,35$ ). Nuo endotelio nepriklausoma

reakcija buvo ryškesnė kontrolinės grupės tiriamųjų (6 lentelė). Reakcijos į nitrogliceriną skirtumas galėjo būti dėl to, kad nitroglicerino dozė nebuvo standartizuota. Pradinė nitroglicerino dozė buvo 300  $\mu$ g. Jei tokios dozės nepakakdavo spazmui pašalinti, tokia pati dozė buvo kartojama 1–3 kartus.

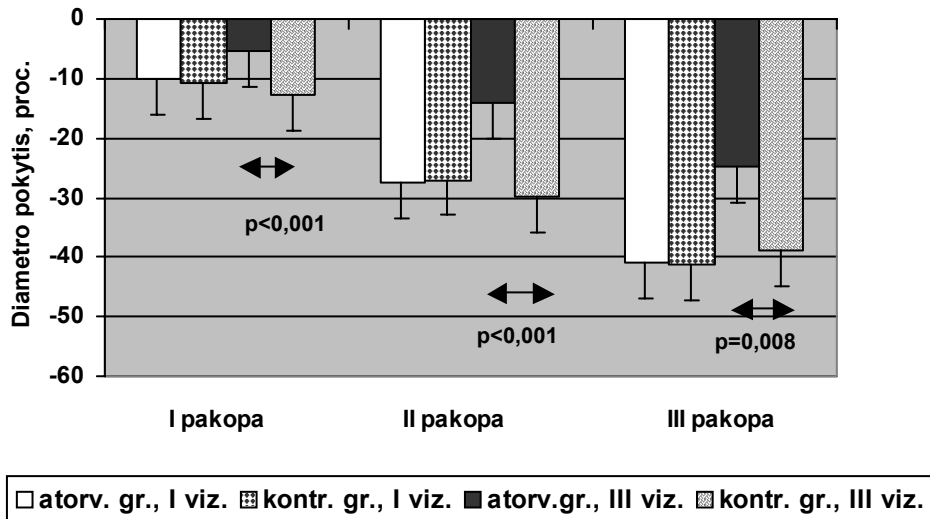
Po gydymo (7 lentelė ir 6 pav.) labiausiai sureagavusių segmentų diametro pokytis atorvastatino grupės tiriamiesiems buvo gerokai mažesnis negu kontrolinės grupės:  $-5,4 \pm 12,1$  proc. atorvastatino grupės ir  $-12,8 \pm 12,7$  proc. kontrolinės grupės pirmos pakopos metu ( $p < 0,001$ );  $-14,1 \pm 18,5$  proc. atorvastatino grupės ir  $-29,8 \pm 20,1$  proc. kontrolinės grupės antros pakopos metu ( $p < 0,001$ );  $-24,8 \pm 17,8$  proc. (35 segmentai) atorvastatino grupės ir  $-39,0 \pm 17,7$  proc.

6 lentelė. Disfunkcinių segmentų diametro pokyčio lyginimas atorvastatino ir kontrolinėje grupėse (I vizitas)

Pakopa	Atorvastatino grupė (proc.)	Kontrolinė grupė (proc.)	p
I pakopa	$-10,0 \pm 12,3$	$-10,8 \pm 10,7$	0,69
II pakopa	$-27,4 \pm 19,7$	$-27,0 \pm 17,4$	0,9
III pakopa	$-40,8 \pm 20,1$ (55 segm.)	$-41,3 \pm 16,9$ (30 segm.)	0,35
Nitro	$-8,9 \pm 16,1$	$2,4 \pm 18,2$	0,02

7 lentelė. Disfunkcinių segmentų diametro pokyčių lyginimas atorvastatino ir kontrolinėje grupėse (III vizitas)

Pakopa	Atorvastatino grupė (%)	Kontrolinė grupė (%)	p
I pakopa	$-5,4 \pm 12,1$	$-12,8 \pm 12,7$	$< 0,001$
II pakopa	$-14,1 \pm 18,5$	$-29,8 \pm 20,1$	$< 0,001$
III pakopa	$-24,8 \pm 17,8$ (35 segm.)	$-39,0 \pm 17,7$ (18 segm.)	0,008
Nitro	$-11,7 \pm 15,1$	$6,6 \pm 15,1$	0,03



3 pav. Disfunkcinių segmentų lyginimas

(18 segmentų) kontrolinės grupės trečios pakopos metu ( $p=0,008$ ). Abiejų grupių tiriamųjų reakcija į nitrogliceriną nesikeitė.

Atliekant logistinę analizę (endotelio reakcijos sumažėjimas po gydymo daugiau kaip 5 proc. lyginant su pradiniu – 1, tokio poveikio nebuvo – 0; kintamieji (kurių  $p < 0,10$ ) buvo analizuoti pagal regresinės analizės modelį), nustatyta, kad informatyvūs požymiai abiejų grupių tiriamųjų buvo bendrojo cholesterolio bei trigliceridų koncentracija kraujyje. Analizė „Backward stepwise“ metodu parodė, kad pagal šį modelį atorvastatino grupės tiriamiesiems 60 proc. tikslumu prognozuojamos nepagerėjusios būklės ir 91 proc. tikslumu prognozuojamos pagerėjusios. Bendra teisinga prognozė – 81,3 proc. Kontrolinės grupės tiriamiesiems 85,7 proc. tikslumu prognozuojamos nepagerėjusios būklės ir 20 proc. tikslumu prognozuojamos pagerėjusios. Bendra teisinga prognozė – 58,3 proc.

*Šalutiniai reiškiniai.* Dviem pacientams tris kartus daugiau už viršutinę normos ribą padidėjo kepenų fermentai; kartojant tyrimus po vieno mėnesio, fermentai normalizavosi. Vienai pacientei (S. T., 64 metų) vaisto dozė dėl atsargumo buvo sumažinta iki 40 mg per parą (dėl kreatininfosfokinazės padidėjimo 2,5 karto, nors jokių simptomų pacientė nejuto). Viena ligonė skundėsi bendru silpnumu ir apetito sumažėjimu.

### Rezultatų aptarimas

Invaziniais tyrimais įrodyta, kad statinai ir AKF inhibitoriai mažina endotelio disfunkciją. Iš statinų grupės teigiamą poveikį turi lovastatinas, pravastatinas (4, 7, 8).

Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, atorvastatinas žymiai sumažino endotelio disfunkciją ligoniams, kurie skundėsi krūtinės angina (arba buvo sirgę ūminiu koronariniu sindromu) ir kuriems vainikinėse arterijose nerasta reikšmingų pakitimų. Tiriant lovastatiną (T. J. Anderson), acetylcholino mėginio metu acetylcholino buvo lašinama trimomis pakopomis:  $10^{-8}$  mol/l,  $10^{-7}$  mol/l,  $10^{-6}$  mol/l (7). Lovastatino grupės tiriamųjų endotelio disfunkcija pagerėjo 11 proc., šio tyrimo metu atorvastatinas labiausiai sureagavusių segmentų disfunkciją sumažino 23,8 proc. II pakopos metu (acetylcholino koncentracija  $10^{-6}$  mol/l), o visi disfunkciniai segmentai pagerėjo 13,3 proc. MTL cholesterolis T. J. Anderson tyrimo metu sumažėjo 38 proc., šio tyrimo – 55,4 proc. Lovastatino grupėje buvo vertinami du segmentai vienoje arterijoje ir apskaičiuotas šių dviejų segmentų vazokonstrikcinio atsako vidurkis, todėl tiesiogiai palyginti lovastatino ir atorvastatino poveikį endotelio disfunkcijai yra sudėtinga. Be to, skyrėsi ir gydymo trukmė: lovastatinu pacientai buvo gydomi vienerius metus, atorvastatinu – šešis mėnesius. K. Egashira ištyrė pravastatino poveikį endotelio disfunkcijai (4). Tirti 9 pacientai, jiems skirta 10–20 mg pravastatino. Buvo matuojamas 3 mm nuo doplerio kateterio nutolęs VA segmentas. Bendrasis cholesterolis sumažėjo 31,3 proc., šio tyrimo metu – 40,6 proc. Po šešių mėnesių gydymo acetylcholino sukelta endotelio disfunkcija sumažėjo 9 proc. Šis skaičius yra gerokai mažesnis lyginant su atorvastatino poveikiu endotelio disfunkcijai. Galėtų būti kelios šio skir-

tumo priežastys. Pirma, skirta pravastatino dozė buvo nedidelė, taip pat skyrėsi abiejų studijų VA segmento metodika. Pravastatino tyrimo metu buvo vertinamas tik vienas segmentas, šio tyrimo – trys vienos VA segmentai, be to, pravastatino tyrimo metu pasirinktas segmentas nebūtinai būdavo labiausiai sureagavęs segmentas. CARATS studijoje nepavyko įrodyti teigiamo simvastatino poveikio: endotelio disfunkcija reikšmingai mažėjo tiek simvastatino, tiek placebo grupėse (9). Tačiau simvastatinas gerino endotelio funkciją neinvazinių tyrimų studijose (10). Greitai turėtų būti paskelbti iki šiol didžiausių invazinių endotelio disfunkcijos tyrimų ENCORE I ir ENCORE II duomenys (5). Šių tyrimų metu buvo tiriamas cerivastatino, nifedipino, cerivastatino ir nifedipino derinio bei didelių cerivastatino dozių poveikis endotelio disfunkcijai. Ypač svarbūs turėtų ENCORE II studijos duomenys, šios studijos metu tiriamas vainikinių arterijų aterosklerozinių plokštelių pokytis po gydymo statiniais. Statinų poveikis endotelio disfunkcijai aiškinamas ne tik jų gebėjimu mažinti MTL cholesterolį, bet ir tiesioginiu poveikiu arterijų sienelei. Mevalonatas ir kiti cholesterolio sintezės tarpiniai produktai yra būtini ląstelių proliferacijai ir kitoms gyvybiškai svarbioms ląstelės funkcijoms. Gebėjimas veikti arterijos sienelę paaiškina geras statinų antisklerozines savybes. Viena iš tokių savybių yra lygiųjų raumenų ląstelių, kurios yra vienos iš svarbiausių ankstyvos aterosklerozinės plokštelės formavimosi stadijose, proliferacijos ir migracijos slopinimas (11). Eksperimentais įrodyta, kad tokiu poveikiu pasižymi fluvastatinas ir simvastatinas, atorvastatinas, cerivastatinas (11). Be to, statinai pasižymi ir kitomis (11) plejotropinėmis savybėmis: didina MTL atsparumą oksidavimosi procesui (lovastatinas, pravastatinas, simvastatinas), mažina plazmos viskoziškumą (lovastatinas, pravastatinas), mažina trombocitų agregaciją (pravastatinas, simvastatinas). Šiuo metu plejotropinio statinų poveikio klinikinė reikšmė dar neįrodyta.

Invaziniais tyrimais taip pat įrodytas ir kvinaprilio poveikis endotelio disfunkcijai (TREND studija) (12). Šios studijos metu, kaip ir šio tyrimo, buvo vertinti labiausiai sureagavę segmentai (54 placebo grupėje ir 51 segmentas kvinaprilio grupėje) bei visi segmentai (202 placebo grupėje ir 178 kvinaprilio grupėje). Acetilcholinas buvo lašinamas dviem pakopomis:  $10^{-6}$  mol/l ir  $10^{-4}$  mol/l po 2 minutes. Esant  $10^{-6}$  mol/l acetilcholino koncentracijai labiausiai sureagavę segmentai pagerėjo 4,5 proc., šio

tyrimo metu buvo nustatytas 23,8 proc. pagerėjimas. Lyginant visų segmentų skirtumą po gydymo, esant  $10^{-6}$  mol/l koncentracijai, TREND studija užfiksavo pagerėjimą tik 0,6 proc., o šio tyrimo metu tai buvo 13,3 proc. Taigi, lyginant atorvastatiną su kvinapriliu, paaiškėjo, kad atorvastatino poveikis acetilcholino mėginio būdu nustatytai endotelio disfunkcijai yra ryškesnis negu kvinaprilio. Šį faktą galima paaiškinti statinų grupės vaistų plejotropiniu veikimu.

Endotelio disfunkcija yra ankstyviausias kraujagyslės sienelės pažeidimo požymis. Šį pažeidimą iš dalies lemia padidėjusi plazmos ir audinių angiotenzino II koncentracija. Studijos su AKF inhibitoriais parodė, kad AKF inhibitoriai žymiai sumažino koronarinių įvykių skaičių ligoniams, kuriems yra sumažėjusi išstūmimo frakcija. Manoma, kad dėl AKF inhibicijos mažėja angiotenzino II ir endotelino koncentracija kraujyje, didėja bradikinino koncentracija. Tai lėmė teigiamus rezultatus tiek sumažėjusios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos studijose, tiek ir TREND studijoje. Invaziniu būdu taip pat įrodytas ir teigiamas perindoprilato poveikis endotelio disfunkcijai (13). Neinvaziniu būdu (brachialinės arterijos tyrimai) įrodytas teigiamas ramiprilio poveikis endotelio disfunkcijai. Enalaprilio tyrimai yra labai prieštaringi, tačiau dauguma jų neįrodė, kad enalaprilis mažina endotelio disfunkciją (14).

Apibendrinant galima teigti, kad statinai (atorvastatinas, pravastatinas ir lovastatinas) ir audininiai AKF inhibitoriai (kvinaprilis, perindoprilatas) mažina vainikinių arterijų endotelio disfunkciją invazinių tyrimų metu. Ankstyvos stadijos koronarinės širdies ligos diagnozavimas ir gydymas žengia tik pirmuosius žingsnius, tačiau tai, kad jau dabar yra vaistų, galinčių nulemti ankstyvos stadijos aterosklerozės procesą, teikia vilčių, kad kardiologai sugebės gydyti ne tik kliniškai pasireiškiantį vainikinių arterijų aterosklerozės procesą.

### Išvados

1. Po šešių mėnesių atorvastatinas 41 proc. sumažino bendrojo cholesterolio koncentraciją, 55 proc. MTL cholesterolio koncentraciją, 30 proc. trigliceridų koncentraciją ir 25 proc. padidino DTL cholesterolio koncentraciją.

2. Gydymas didelėmis atorvastatino dozėmis žymiai sumažino vainikinių arterijų endotelio disfunkciją ligoniams, sergantiems koronarine širdies liga ir kuriems koronarografijos metu randama minimalių pakitimų vainikinėse arterijose.

## Effect of high doses of atorvastatin on the endothelium function of the coronary arteries\*

Audrius Šimaitis, Aleksandras Laucevičius<sup>1</sup>

Klaipėda Seamen's Hospital, <sup>1</sup>Department of Cardiology, Vilnius University, Lithuania

**Key words:** atherosclerosis, coronary heart disease, endothelium dysfunction, acetylcholine test, atorvastatin.

**Summary. Objective.** The aim of this study is to investigate the role of high doses of atorvastatin (80 mg per day) in the treatment of endothelium dysfunction of the coronary arteries.

**Material and methods.** Intracoronary acetylcholine test was performed for 28 (16 in treatment group and 12 in control group) patients who had normal coronary angiogram or minimal lesions (stenosis <50%) and symptomatic coronary heart disease. Acetylcholine was given into left coronary artery in three stages (2 min each) at estimated intracoronary concentrations  $10^{-6}$  mol/l,  $3.3 \times 10^{-6}$  mol/l, and  $10^{-5}$  mol/l. Treatment group patients were given atorvastatin 80 mg per day. Intracoronary acetylcholine test was repeated after six months. The target segment was the segment that exhibited the maximal constrictive response at baseline in a given patient.

**Results.** Total cholesterol was reduced by  $40.6 \pm 11.2\%$  ( $p < 0.001$ ), low density lipoproteins cholesterol by  $55.4 \pm 14\%$  ( $p < 0.001$ ), triglycerides by  $29.6\%$  ( $p < 0.05$ ) and high density lipoproteins cholesterol was increased by  $24.7\%$  ( $p < 0.05$ ) in atorvastatin group after 6 months of therapy. No significant lipid changes were observed in the control group. Sixteen target segments in the treatment group and 12 segments in the control group were selected for primary efficacy parameter. The vasoconstrictor reaction to acetylcholine was similar at baseline in both groups:  $-16.8\% \pm 11.6\%$  of diameter in atorvastatin group and  $-14.2\% \pm 13.7\%$  in control group ( $p = 0.58$ ) at dose  $10^{-6}$  mol/l,  $-43.5\% \pm 21.2\%$  in atorvastatin group and  $-41.2\% \pm 22.4\%$  in control group ( $p = 0.79$ ) at dose  $3.3 \times 10^{-6}$  mol/l,  $-64.5\% \pm 12.4\%$  in atorvastatin group and  $-57.4\% \pm 15.6\%$  in control group ( $p = 0.35$ ) at dose  $10^{-5}$  mol/l. Treatment with high doses of atorvastatin markedly decreased acetylcholine – induced vasoconstriction:  $-6.5\% \pm 14.5\%$  of diameter in atorvastatin group versus  $-18.3\% \pm 14.0\%$  in control group ( $p = 0.04$ ) at dose  $10^{-6}$  mol/l,  $-19.7\% \pm 22.8\%$  in atorvastatin group versus  $-40.0\% \pm 25.0\%$  in control group ( $p = 0.034$ ) at dose  $3.3 \times 10^{-6}$  mol/l,  $-29.9\% \pm 21.3\%$  in atorvastatin group (6 segments) versus  $-48.7\% \pm 19.0\%$  in control group (3 segments,  $p = 0.24$ ) at dose  $10^{-5}$  mol/l.

**Conclusion.** Treatment with high doses of atorvastatin significantly improves endothelium-mediated response to acetylcholine in the coronary arteries of the patients with minimal lesions.

Correspondence to A. Šimaitis, Klaipėda Seamen's Hospital, Liepojos pl. 45, 5809 Klaipėda, Lithuania  
E-mail: audrsima@takas.lt

### Literatūra

- Lusher TF, Noll D. The endothelium in coronary vascular control. In: Braunwald E, ed. Heart Disease, Update 3. Philadelphia: Saunders; 1995. p.1-10.
- Smith SC Jr. Risk-reduction therapy: the challenge to change. *Circulation* 1996;93:2205-11.
- Da Costa A, Isaaz K, Faure E, et al. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with absolutely normal coronary angiogram. *Eur Heart J* 2001;22:1459-65.
- Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependant coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994;89:2519-24.
- Sutsch G, Buchi M, Meinertz T, et al. Effect of Calcium Antagonism and HMG-coenzyme Reductase Inhibition on Endothelial Function and Atherosclerosis: Rationale and Outline of the ENCORE trials. *European Heart Journal Supplements* 1999;1(Suppl M):M27-M32.
- Quyyumi AA, Dakak N, Diodati JG, et al. Effect of L-Arginine on Human Coronary Endothelium-Dependent and Physiologic Vasodilation. *JACC* 1997;30(5):1220-7.
- Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The Effect of Cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependant coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-93.
- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-7.
- Vita JA, Yeung AC, Winniford M, et al. Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor func-

\* The full-length article in English can be found at <http://medicina.kmu.lt>



- tion in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:846-51.
10. O'Driscoll, et al. Simvastatin, an HMG-coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126-31.
  11. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. *JAMA* 1998;279:1643-50.
  12. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:258-65.
  13. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold-pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996;94:3115-22.
  14. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:60-6.

*Straipsnis gautas 2002 09 06, priimtas 2002 10 22*

*Received 6 September 2002, accepted 22 October 2002*