

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

Hanna Świątek

**OCENA WPŁYWU LECZENIA STATYNAMI NA GRUBOŚĆ
KOMPLEKSU BŁONA ŚRODKOWA - ŚRÓDBŁONEK
U OSÓB Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ
ORAZ PRAWIDŁOWYM CIŚNIENIEM TĘTNICZYM**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. med. Leszek Bieniaszewski

Zakład Fizjologii Klinicznej KNTiD AMG

Kierownik: dr hab. med. Leszek Bieniaszewski

Katedra i Zakład Fizjologii

Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. med. Witold Juzwa

Gdańsk 2007

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	4
1.1. Rola cholesterolu w patogenezie miażdżycy	5
1.2. Ocena zaawansowania procesu miażdżycowego	7
1.3. Kompleks intima-media a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego	8
1.4. Prewencja pierwotna	10
1.4.1. Modyfikacja stylu życia	11
1.4.2. Metody farmakologiczne	12
1.5. Działanie statyn	12
2. CELE PRACY	16
3. MATERIAŁ I METODY	17
3.1. Protokół badania	17
3.2. Materiał	18
3.3. Metody badawcze wykorzystane w pracy	20
3.3.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe	20
3.3.2. Badania biochemiczne	20
3.3.3. Badanie echokardiograficzne serca	20
3.3.4. Badanie grubości kompleksu intima-media	22
3.3.5. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego	25
3.3.6. Badanie podatności naczyń tętniczych	26
3.3.7. 24-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego.	27
3.3.8. Elektrokardiografia	27
3.3.9. Metody statystyczne	27
4. WYNIKI	28
4.1. Analiza wstępna	29
4.2. Analiza zasadnicza	32
4.2.1. Porównanie grup w momencie rekrutacji pacjentów.	32
4.2.2. Zmiany badanych wielkości w trakcie obserwacji	35
4.2.3. Wpływ redukcji cholesterolu na układ sercowo-naczyniowy	47
5. DYSKUSJA	51
6. WNIOSKI	62
7. STRESZCZENIE	63
8. PIŚMIENNICTWO	64

Akronimy cytowanych badań klinicznych

ADCLT	- The Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment trial
AFCAPS/TexCAPS	- Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
ARIC	- Atherosclerosis Risk in Communities
ASTRONOMER	- Aortic STenosis pROgression: Observation Measuring Effect of Rosuvastatin
ASTEROID	- A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Derived Coronary Atheroma Burden
AURORA	- A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular hemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events
A-to-Z	- The A (for Aggrastat)-to-Z (for Zocor) Trial
AVALON	- Arterial Wall Compliance in the Atorvastatin and Amlodipine in Patient with Elevated Lipids and Hypertension Trial
BART	- The Brachial Artery Vasoreactivity Trial
BCAPS	- Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study
BHS	- Bogulasa Heart Study
CAIUS	- Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study
CARE	- Cholesterol and Reccurent Events
CHS	- Cardiovascular Health Study
CORONA	- COntrolled ROsuvastatin multiNAtional trial in heart failure
CUDAS	- The Perth carotid ultrasound disease assessment study
EAS	- Edinburgh Artery Study
GAIN	- German Atorvastatin Intravascular Ultrasound Study Investigators
GISSI HF	- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarcto myocardio Heart Failure
HPS	- Heart Protection Study
HYRIM	- The Hypertension High Risk Management trial
ICARUS	- Insulin Carotids US Scandinavia
INSIGHT	- International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment
IRAS	- The Insulin Resistance Atherosclerosis Study
JUPITER	- The Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LEADe	- The Lipitor's Effect in Alzheimer's Dementia trial

LIPID	- Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease
LUNAR	- Limiting Undertreatment of lipids in ACS with Rosuvastatin
KAPS	- Kuopio Atherosclerosis Prevention Study
KIHD	- Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study
MARS	- Monitored Atherosclerosis Regression Study
MIDAS	- Multicenter Isradipine/Diuretic Atherosclerosis Study
MIRACL	- Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering
ORION	- Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation
PDAY	- Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study
PREVENT	- Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial
PROVE IT	- The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy
PROXI	- The primary objective of the PRavastatin or atorvastatin effects on Oxidative stress and Inflammation trial
REGRESS	- REgression GRowth Evaluation Statin Study
SAGE	- The Study Assessing Goals in the Elderly
Simvastatin MS Study	- Simvastatin in multiple sclerosis
SPARCL	- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels trial
STIM	- The Statin Therapy & Immunological Mediators trial
4S	- Scandinavian Simvastatin Survival Study
WOSCOPS	- West Of Scotland Prevention Study
VHAS	- Verapamil In Hypertension and Atherosclerosis Study

1. WSTĘP

W ciągu ostatniego stulecia choroby układu krążenia stały się jednym z najistotniejszych problemów klinicznych. Umieralność z powodu ich wyniosła w 2003 roku wśród dorosłych Polaków ok. 50%.¹ Najczęstsze przyczyny zgonów w tym kręgu schorzeń stanowią choroba niedokrwienna serca i choroby naczyń mózgowych.¹ Schorzenia układu sercowo-naczyniowego prowadzą do inwalidztwa i przyczyniają się do wzrostu kosztów opieki zdrowotnej.

Patogenetycznym podłożem chorób układu krążenia (choroba niedokrwienna serca, niewydolność krążenia, udar mózgu) jest miażdżycy, która jest przewlekłym procesem zapalnym zajmującym ogniskowo tętnice małego i średniego kalibru. Pomimo że objawy podmiotowe występują najczęściej u mężczyzn w piątej dekadzie życia i u kobiet po menopauzie, zmiany chorobowe można stwierdzić już w dzieciństwie, a niekiedy nawet w życiu płodowym. Wiadomo, że zaawansowane zmiany miażdżycowe występują w młodszym wieku i znacznie częściej u osób z czynnikami ryzyka. Do czynników o szczególnym znaczeniu zaliczamy: hipercholesterolemię, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, otyłość oraz nałóg palenia papierosów.

Eliminacja czynników, które uszkadzają śródbłonek oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu może odwrócić niekorzystne zmiany strukturalne, a także poprawić własności funkcjonalne naczyń krwionośnych. Dlatego współczesna medycyna nieustannie poszukuje nowych wskaźników pozwalających na wyodrębnienie grupy bezobjawowych chorych. Szczególne znaczenie dla skuteczności działań profilaktycznych mają wskaźniki, odzwierciedlające stopień zaawansowania uszkodzeń narządowych. W obecnej chwili dostępne są różne nieinwazyjne markery wczesnych zmian w ścianie tętnic. Zalicza się do nich: pogrubienie i sztywność ścian tętnic, dysfunkcja śródbłonna, czy zwapnienia w tętnicach wieńcowych.² Jednym z takich markerów jest grubość kompleksu błona środkowa - śródbłonek (IMT, ang. intima-media thickness). Wiadomo, że w początkowym etapie rozwoju miażdżycy w warstwie podśródbłonkowej powstaje pasmo tłuszczowe, zawierające liczne komórki piankowate. Tego typu zmiany, występujące głównie u osób młodych, nie zmniejszają światła naczynia i z tego powodu mogą być przez szereg lat nieuchwytnie w badaniu arteriograficznym, które jest tradycyjną i nadal niezwykle przydatną metodą oceny naczyń tętnicznych. Metodą umożliwiającą ocenę zmian w ścianie naczynia, a tym samym pozwalającą na pomiar IMT jest dwuwymiarowe badanie ultrasonograficzne. Metoda ta jest mało kosztowna, nieinwazyjna, bezpieczna, ponadto dokładna i powtarzalna.³

1.1. Rola cholesterolu w patogenezie miażdżycy

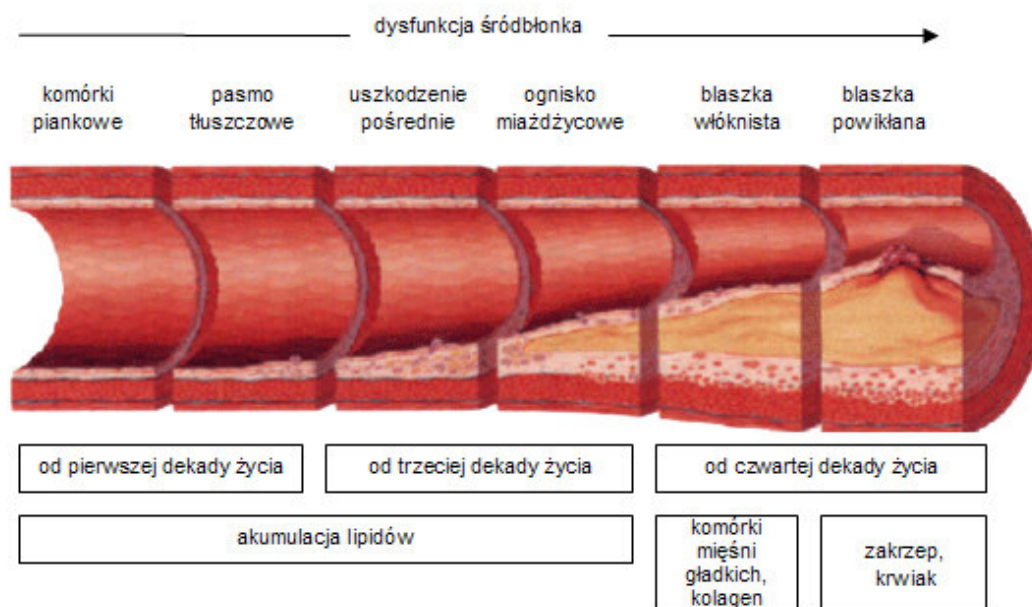
Zmiany miażdżycowe w naczyniach tętniczych opisali już w XVIII wieku Brunner i von Haller. Vogel w 1843 roku dowiódł, że ich głównym składnikiem jest cholesterol.⁴ Przez wiele lat uważano jednak, cholesterol w blaszkach miażdżycowych pojawia się późno, jako wykładnik zwyrodnienia. Pionierskie badania Aniczkowa przeprowadzane na królikach otrzymujących dietę bogatotłuszczową pozwoliły na wykrycie u tych zwierząt wczesnych zmian miażdżycowych. Doprowadziły one w 1913 roku do odkrycia komórek piankowatych i pozwoliły na wysunięcie koncepcji o zasadniczej roli cholesterolu w rozwoju miażdżycy.⁵ Natomiast Ross uznawany jest za twórcę teorii uznającej miażdżycę za przewlekły proces zapalny, toczący się w błonie wewnętrznej tętnic, indukowany przez czynniki działające uszkodzająco na śródbłonek naczyń krwionośnych. Według tej teorii proces ten na każdym z etapów determinowany jest przez cholesterol. Zainicjowanie powstawania zmian miażdżycowych umożliwia dopiero modyfikacja cholesterolu. To właśnie zmodyfikowane lipoproteidy przenoszące cholesterol, głównie LDL, powodują, że ta niezbędna do życia substancja, wywiera szkodliwe działanie na ścianę naczyń krwionośnych.^{6,7} Proces modyfikacji cząsteczek LDL polega głównie na ich oksydacji. Ponadto istotną rolę odgrywają w nim zachodzące w ścianie naczynia reakcje enzymatyczne.^{6,8} W etapie pierwszym modyfikowane są głównie lipidowe składniki lipoprotein. Powstałe w ten sposób minimalne zmodyfikowane LDL łączą się z receptorem komórkowym apo B/E i nadal uczestniczą w obiegu cholesterolu. W drugim etapie modyfikowane są składniki białkowe. W wyniku zaawansowanych procesów modyfikacji lipoproteiny stają się nierozpoznawalne dla w/w receptora, co powoduje ich akumulację w ścianie tętnic. Minimalne zmodyfikowane LDL rozpoczynają szereg procesów patologicznych. Stwierdzono, że ich duże stężenie zaburza syntezę tlenu azotu przez komórki śródbłonna. Pobudza te komórki do uwalniania czynnika chemotaktycznego dla monocytów oraz czynnika stymulującego kolonie makrofagów. Duża lokalna koncentracja komórek stanu zapalnego prowadzi do wytwarzania wolnych rodników tlenowych. Hipercholesterolemia prowadzi ponadto do aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Angiotensyna II aktywuje oksydazę NADP/NADPH, która jest podstawowym enzymem odpowiedzialnym za powstawanie anionu nadadtlenkowego w ścianie naczynia.^{9,10}

W wyniku wyżej opisanych procesów dochodzi do gromadzenia przez makrofagi nadmiaru zmodyfikowanych cząsteczek LDL. Komórki te tracą możliwość przemieszczania się i stają się integralną częścią ściany tętnicy, transformując się do komórek piankowatych.

Rozróżnia się sześć typów zmian miażdżycowych w naczyniach pojawiających się kolejno, jako etapy rozwoju choroby.¹¹ Do wczesnych zmian miażdżycowych, określanych jako pierwsza faza procesu miażdżycowego zalicza się typy od I do III.

Typ I charakteryzuje się obecnością komórek piankowatych, dla typu II charakterystyczna jest obecność komórek mięśni gładkich w zmianie. Typ III cechuje się pozakomórkowymi złogami lipidów. Typ II i III, określane jako nacieczenia tłuszczowe, jak wykazano w badaniu PDAY są obecne w aorcie brzusznej i piersiowej u wszystkich osób między 15 a 19 rokiem życia.¹²

Rozległość nacieczyń tłuszczowych koreluje ze stężeniem cholesterolu, głównie frakcji VLDL i LDL. Czynnikiem decydującym o dalszym rozwoju miażdżycy jest przewlekły stan zapalny śródbłónka indukowany przez nadmiar krążących lipoprotein, ale także przez wysoki poziom homocysteiny, angiotensyny II, tlenkowej hemoglobiny i toksycznych lipidowych nadtlenków. Zaawansowane zmiany miażdżycowe można podzielić również na trzy podgrupy. W typie IV pozakomórkowe złogi lipidowe zajmują ściśle określony fragment błony wewnętrznej tętnic i określane są mianem "rdzenia lipidowego". Na tym etapie otoczka pokrywająca rdzeń składa się tylko z błony wewnętrznej. Takie blaszki wpuklają się do światła naczynia, ale zazwyczaj pozostają nieme klinicznie. Jeżeli w otoczce rdzenia lipidowego pojawia się różnej grubości warstwa tkanki łącznej zmianę zalicza się do typu V. Zależnie od budowy ten typ blaszki można zakwalifikować do różnych podgrup. Zmiana typu Va składa się z wyraźnego rdzenia lipidowego i tkanki łącznej, w typie Vb pojawiają się zwapnienia, a Vc charakteryzuje się brakiem rdzenia lipidowego oraz dużą zawartością włókien kolagenowych. Na tym etapie rozwoju miażdżycy światło tętnicy jest zwężone w różnym stopniu. Otoczka blaszki narażona jest na działanie naprężeń ścinających, co może być przyczyną jej pęknięcia - blaszka powikłana, typ VI. W tej sytuacji krew dostaje się do rdzenia blaszki, a występujący tu w znacznym stężeniu czynnik tkankowy aktywuje proces krzepnięcia w obrębie rdzenia lipidowego. Zjawisko to prowadzi do wzrostu objętości blaszki i nasilenia stopnia zwężenia naczynia. Ten rodzaj zmiany jest bardzo istotny klinicznie, ponieważ zakrzep zamykając naczynie lub znacznie utrudniając przepływ krwi prowadzi do powstania objawów klinicznych, np. ostrych zespołów wieńcowych.



Rysunek 1 Etapy rozwoju miażdżycy wg Stary'ego¹¹

W tym miejscu warto zaznaczyć, że faza pierwsza procesu miażdżycowego (zmiany typu I - III) jest jeszcze odwracalna.

Hipercholesterolemia powoduje ponadto wzrost syntezy endoteliny 1 oraz wrażliwości ściany naczyń na kurczące działanie endoteliny.¹³

Wysokie stężenie cholesterolu frakcji LDL prowadzi do zwiększonej agregacji i adhezji płytek krwi, wzrostu syntezy tromboksanu A₂, aktywuje zewnątrzpochodną drogę krzepnięcia poprzez indukcję syntezy czynnika tkankowego. Wreszcie lipoproteina LDL osłabia fibrylizację, ponieważ hamuje wytwarzanie tkankowego aktywatora plazminogenu.^{14,15} Wydaje się, że są to najważniejsze przyczyny prozakrzepowego działania dużych stężeń cholesterolu frakcji LDL.

1.2. Ocena zaawansowania procesu miażdżycowego

Istnieją różne metody oceny zaawansowania procesu miażdżycowego. Do podstawowych należy występowanie objawów klinicznych u pacjentów. Poza stenokardią świadczą o zmianach w tętnicach wieńcowych, powinno się uwzględnić również objawy takie jak zawroty głowy, które mogą odpowiadać zwężeniom tętnic szyjnych oraz chromanie przestankowe świadczące o rozwoju miażdżycy w tętnicach kończyn dolnych.

Ograniczenie przepływu krwi przez mięsień sercowy, do jakiego dochodzi w wyniku rozwoju arteriosklerozy tętnic wieńcowych, prowadzi do jego niedokrwienia, i w konsekwencji pogorszenie funkcji. Jednym z badań pozwalającym na wykrycie niedokrwienia mięśnia sercowego jest echokardiografia. Choroba niedokrwienna serca charakteryzuje się przejściowymi lub utrwalonymi zaburzeniami kurczliwości mięśnia sercowego. Skuteczną i bezpieczną metodą pozwalającą na rozpoznanie i zlokalizowanie niedokrwienia oraz ocenę czynności serca jest echokardiografia obciążeniowa. U chorych z zaawansowanymi zmianami w tętnicach wieńcowych wzrost obciążenia prowadzi do zaburzenia równowagi pomiędzy ilością dostarczanego tlenu a zapotrzebowaniem. Obserwowanym w badaniu echokardiograficznym efektem tego jest zmniejszenie grubienia i dośrodkowego ruchu miokardium.¹⁶

Tradycyjnym badaniem tętnic jest arteriografia, metoda stosowana od dawna i o utrzymującym się nadal kolosalnym znaczeniu klinicznym. Jednak informacje, których dostarcza dotyczą jedynie tego, co dzieje się w świetle naczynia. Nie wnoszą nic na temat ściany tętnicy.

Uznaną techniką wizualizacji tętnic i żył jest angiografia rezonansu magnetycznego (CMR). Jednak jej zastosowanie do oceny tętnic wieńcowych napotyka na znaczne trudności techniczne. Wynikają one z potrzeby obrazowania małych, krętych naczyń umiejscowionych na krzywiźnie ciągle poruszającego się serca. Z powodu tych ograniczeń i konieczności użycia zaawansowanych technik specjalistycznych angiografia tętnic wieńcowych nie ma obecnie szans na zastąpienie konwencjonalnej koronarografii. Pomimo zachęcających wyników badań klinicznych, które dowodzą wysokiej ujemnej wartości predykcyjnej tego badania w ocenie

zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej lub choroby trójnaczyńowej, metoda ta nie nadaje się do rutynowego stosowania w warunkach klinicznych.¹⁷

Obrazowanie tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej stwarza podobne jak w CMR trudności techniczne. Natomiast jest to czuła i nieinwazyjna technika pozwalająca na wykrycie zwapnień w obrębie tętnic wieńcowych. Zwapnienia tętnic wieńcowych pojawiają się na pewnym etapie rozwoju procesu miażdżycowego. W niewielkiej ilości występują we wczesnym uszkodzeniu naczyń u osób w wieku 20 -30 lat, a znacznie częściej obserwuje się je w bardziej zaawansowanych zmianach naczyniowych u osób starszych.¹⁸

Prawdopodobnie stwierdzenie zwapnień w tętnicach wieńcowych (poza chorymi z niewydolnością nerek) wiąże się z obecnością zmian miażdżycowych, a ilość wapnia koreluje z "całkowitym ładunkiem blaszek miażdżycowych", który można ocenić histologicznie.¹⁹⁻²¹

Wysoki wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych stanowi czynnik prognostyczny wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych i pozwala na identyfikację osób bezobjawowych.²²⁻²⁹

Na początku lat 90. wprowadzono do praktyki klinicznej oznaczanie sercowych izoform troponiny T oraz troponiny I. Ich wykrycie jest możliwe dzięki zastosowaniu specyficznych przeciwciał monoklonalnych.³⁰ Ekspresję sercowych izoform troponin T oraz I stwierdza się wyłącznie na kardiomiocytach. Zatem wykrycie któregośkolwiek z wymienionych powyżej białek jest specyficznym markerem uszkodzenia mięśnia sercowego i może świadczyć o zaawansowaniu miażdżycy w tętnicach wieńcowych.³¹

1.3. Kompleks intima-media a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego

Badania nad rozwojem miażdżycy dowiodły, że grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek (IMT) pozwala na nieinwazyjną ocenę wczesnych zmian w ścianie tętnic. Wiele projektów badawczych miało na celu ustalenie związku pomiędzy grubością kompleksu IM a różnymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia. Potwierdziły one zależność pomiędzy IMT a wieloma czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.³²⁻³⁷ Z grubością kompleksu błona środkowa-śródbłonek korelują dodatkowo tradycyjne czynniki ryzyka, np. nadwaga³⁸⁻⁴¹, płeć męska, wiek^{38,42-44}, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów⁴⁵⁻⁴⁹. Największy wpływ na IMT wydaje się mieć nadciśnienie tętnicze, ponieważ prowadzi ono do przerostu błony środkowej.^{45,46,49-53} W badaniu MARS wykazano zależność IMT od palenia tytoniu.⁵⁴ Zauważono, że palenie bierne⁵⁵ pomimo że, w mniejszym stopniu niż aktywne, wpływa jednak na wzrost grubości IM.^{55,56} W podgrupie badania KHID oraz w badaniu ARIC oceniano między innymi spożycie alkoholu.^{57,58} Potwierdzono, że nadużywanie alkoholu powoduje zwiększenie progresji grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek.

Badano również IMT w populacji chorych insulinoopornością oraz z cukrzycą typu 2.^{59,59-61,61,62,62-65} Badanie IRAS wykazało większą IMT u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w porównaniu do osób zdrowych.⁵⁹ Stwierdzono, że grubość IM u chorych z cukrzycą była istotnie większa niż u osób z upośledzoną tolerancją węglowodanów. Badania prospektywne dowiodły, że roczny wzrost grubości IM u osób z cukrzycą jest dwukrotnie

większy niż u osób z prawidłową tolerancją glukozy.⁶⁰ Ponadto wykazano związek niektórych nowych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych z IMT. Należą do nich hiperhomocysteinemia,⁶⁶⁻⁶⁹ zwiększone stężenie różnych lipoprotein⁷⁰⁻⁷³, lepkość osocza^{74,75} a także status psychospołeczny^{76,77}.

Determinanty IMT będące przedmiotem badań klinicznych

Wiek^{38,60,78}

Choroba naczyń obwodowych^{42,79}

Cukrzyca^{38,59,60,80-82}

Nadciśnienie tętnicze^{38,60,65,80-83}

Status społeczny⁷⁷

Palenie papierosów^{38,60,80-82,84}

Spożycie alkoholu^{57,58,84}

Otyłość^{38,40,80,82,84}

Insulinooporność^{65,83}

Hipercholesterolemia^{38,81,82}

Poziom lipoproteiny A⁷²

Wielkość cząsteczek LDL⁷⁰

Hiperhomocysteinemia^{66,67,85}

Poziom fibrynogenu⁸⁰

Lepkość osocza^{74,75}

W praktyce klinicznej nie dokonuje się dotychczas rutynowo pomiaru grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek, ale w piśmiennictwie można znaleźć argumenty przemawiające za tym, że pomiar IMT może być z powodzeniem wykorzystywany w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w prewencji pierwotnej u osób bez objawów klinicznych.^{3,80-82,86-89}

Wielkie znaczenie mają też badania prospektywne, w których oceniano wartość predykcyjną IMT w odniesieniu do powikłań sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu).^{88,90-94} Wykazano związek pomiędzy IMT w tętnicach szyjnych a powikłaniami narządowymi.^{80-82,87} W badaniu ARIC udział wzięło 15 792 mężczyzn i kobiet rasy białej oraz afroamerykanów w wieku 45 do 64 lat. U osób z klinicznie jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego średnia grubość IMT była istotnie większa niż

u zdrowych ochotników. W badaniu KIHED, przeprowadzonym u zdrowych Finów, dowiedziano, że IMT w tętnicy szyjnej wynosząca ponad 1 mm wiąże się z dwukrotnym wzrostem ryzyka zawału mięśnia sercowego w ciągu trzech lat.⁹⁰

Ponadto wykazano związek IMT z przerostem mięśnia komory lewej serca ocenianym echokardiograficznie^{49,95,96} Badanie pozwoliło na potwierdzenie istotnej korelacji pomiędzy grubością IM a udarem mózgu. Nawet uwzględnienie tradycyjnych czynników ryzyka nie wpłynęło na zmianę tego wniosku.⁸⁰ Także badanie przeprowadzone w Rotterdamie wśród Holendrów w podeszłym wieku wykazało, że każdy wzrost IMT o 0,16 mm jest związany z 1,4-krotnym wzrostem ryzyka zawału serca lub udaru mózgu w ciągu kolejnych 3 lat.⁸⁸

Na podstawie badania CLAS ustalono, że u osób z klinicznie jawną chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego, dla każdego wzrostu IMT w tętnicy szyjnej wspólnej o 0,03 mm na rok ryzyko względne dowolnego incydentu wieńcowego wynosi 3,1.⁹⁴ Wykazano także współistnienie zmian w istocie białej mózgu ocenianych za pomocą rezonansu magnetycznego z IMT.⁹⁷ Ustalono, że grubość kompleksu IM koreluje ze zmniejszonym wskaźnikiem kostkowo--ramiennym, wskazując na zmiany w tętnicach kończyn dolnych⁸⁸, oraz z mikroalbuminurią u pacjentów z cukrzycą.⁹⁸

Aminkabakhsh i Mancini dokonali analizy prac, które dotyczyły CIMT (ang. *carotid intima media thickness*). Wskazuje ona, że jeśli roczny wzrost grubości kompleksu IM przekracza 0.034 mm to dochodzi do istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w przyszłości.³ Ta sama para autorów wyliczyła, że ryzyko wystąpienia zawału serca zwiększa się już przy grubości IMT ≥ 0.82 mm, natomiast ryzyko udaru mózgu wzrasta już nawet przy IMT ≥ 0.75 mm.

Wszystkie zacytowane badania wskazują, że grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek jest silnym czynnikiem prognostycznym chorób układu krążenia, szczególnie incydentów wieńcowych i mózgowo-naczyniowych. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) w swoich zaleceniach określa, że ryzyko chorób układu krążenia wzrasta stopniowo wraz ze wzrostem grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek, a za wartość przekraczającą normę przyjmuje IMT powyżej 1,3 mm. Według ESC osoby bez objawów klinicznych chorób układu sercowo-naczyniowego, u których występuje pogrubienie kompleksu błona środkowa-śródbłonek należy zaliczyć do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia udaru mózgu i ostrych incydentów wieńcowych. ESC zaleca stosowanie ultrasonograficznej oceny grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek jako metody wykrywania podwyższonego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.²⁹

1.4. Prewencja pierwotna

Celem prewencji pierwotnej wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jest redukcja śmiertelności, a także występowania choroby niedokrwiennej serca, udarów niedokrwienych mózgu oraz chorób naczyń obwodowych. Znaczna część populacji obciążona ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego może zostać zidentyfikowana poprzez oszacowanie czynników ryzyka. U osób tych modyfikacja stylu życia, a jeżeli to konieczne

- farmakoterapia, umożliwiając eliminację niektórych czynników ryzyka. Identyfikację pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym można prowadzić na podstawie zalecanego przez ESC systemu oceny SCORE (*ang. Systematic COronary Risk Evaluation*).⁹⁹

Podstawę redukcji ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Europie stanowi, więc, populacyjna strategia prewencji, polegająca na zmianie stylu życia: zaprzestaniu palenia tytoniu, zwiększeniu aktywności fizycznej oraz propagowaniu właściwych nawyków żywieniowych.

Trzeci raport Europejskich Towarzystw Prewencji Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego zaleca w pierwszej kolejności objęcie profilaktyką osób z rozpoznaną już miażdżycą i osób obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia. W miarę osiągania zamierzonych celów w tych grupach, postępowanie prewencyjne powinno zostać skierowane na pacjentów bez objawów klinicznych, spotykanych w codziennej praktyce, którzy także mogą podlegać prewencji.²⁹

Bardzo istotnym z punktu widzenia pierwotnej profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego jest fakt, że dynamika rozwoju zmian miażdżycowych (typy od I - III) może ulec zahamowaniu, a niekiedy odwróceniu.

Wskazuje to dobitnie na konieczność rozpoczynania walki z rozwojem miażdżycy jeszcze zanim doprowadzi ona do powstania powikłań sercowo-naczyniowych w postaci zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

1.4.1. Modyfikacja stylu życia

W najnowszych zaleceniach dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego zwraca się uwagę, iż nadmierna podaż kalorii i brak lub niewystarczający wysiłek fizyczny są powodem rozwoju zespołu metabolicznego. Szacuje się że brak aktywności fizycznej powoduje ok. 2 mln zgonów rocznie na całym świecie i 22% zgonów w przebiegu choroby niedokrwiennej serca.¹⁰⁰ Regularna aktywność fizyczna (przynajmniej 30 minut umiarkowanego codziennego wysiłku) działa przeciwmiażdżycowo poprzez zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej, obniżenie poziomu cholesterolu LDL i trójglicerydów, wzrost poziomu cholesterolu HDL, wzrost wrażliwości na insulinę oraz obniżenie ciśnienia tętniczego.²⁹

Podkreśla się także fakt, że rzucenie palenia jest najbardziej efektywnym ze wszystkich zachowań prewencyjnych.¹⁰¹ Wykazano również, że modyfikacja nawyków żywieniowych stanowi integralną część prewencji chorób układu krążenia. Nadwaga i otyłość wpływają na śmiertelność w przebiegu chorób układu krążenia.²⁹ Szczególnie otyłość centralna jest często związana z wysokim poziomem trójglicerydów i LDL, niskim poziomem HDL, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, opornością na insulinę oraz nadciśnieniem tętniczym, co określamy mianem zespołu metabolicznego.¹⁰² Obecne wytyczne zalecają, aby obwód pasa u mężczyzn nie przekraczał 94 cm, a u kobiet - 80 cm.¹⁰³

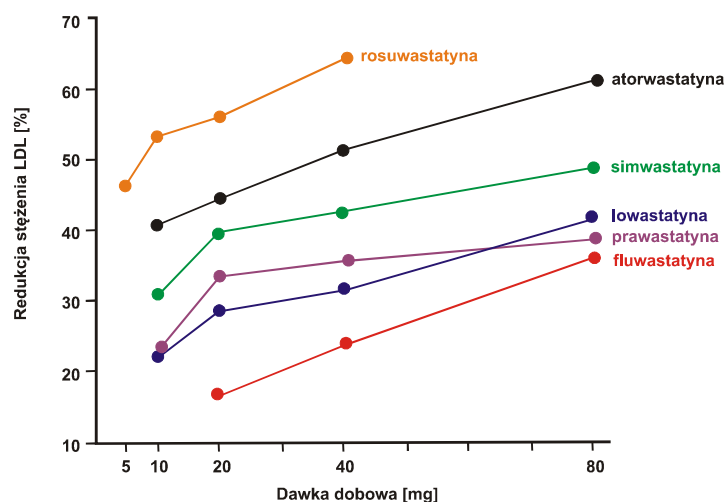
1.4.2. Metody farmakologiczne

Zwrócono także uwagę, że nadciśnienie tętnicze leży u podstaw około połowy incydentów sercowo-naczyniowych. Jest ono jednym z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka. Redukcję wartości ciśnienia tętniczego można osiągnąć poprzez modyfikację stylu życia i odpowiednią farmakoterapię.

Pochodzące z wielu badań dane wykazały zależność pomiędzy stężeniem cholesterolu LDL a ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Stwierdzono, że im większe obniżenie cholesterolu LDL tym większa redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zmniejszenie poziomu LDL cholesterolu jest możliwe dzięki zmianie nawyków żywieniowych, zwiększeniu aktywności fizycznej, redukcji masy ciała oraz odpowiedniej farmakoterapii. Aktualne rekomendacje europejskie zalecają obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego poniżej 5 mmol/l (190mg/dl) i cholesterolu LDL poniżej 3 mmol/l (115 mg/dl).²⁹

1.5. Działanie statyn

Historia statyn (inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A) sięga roku 1976, kiedy to Endo i Kuroda wyizolowali z grzybn *Penicillium citrinum* mewastatynę, związek obniżający poziom cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL we krwi osób z pierwotną hipercholesterolemią.^{104,105}



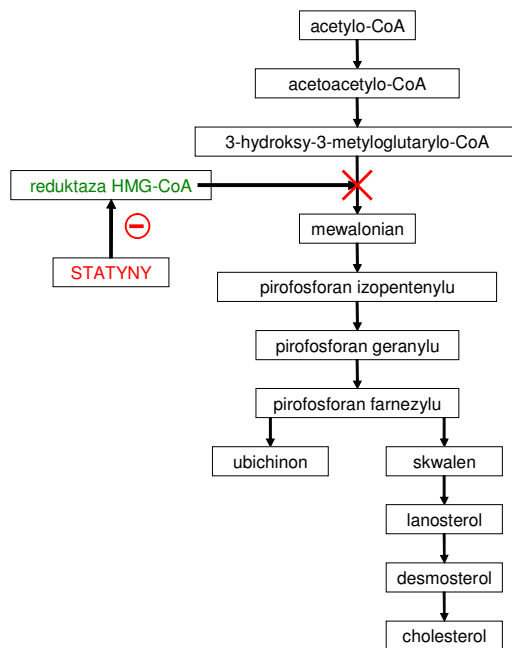
Rysunek 2 Porównanie redukcji stężenia LDL w osoczu przez różne statyny¹⁰⁶

Wszystkie statyny mają w strukturze swojej cząsteczki fragment podobny HMG-CoA i są odwracalnymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, głównego enzymu regulującego biosyntezę cholesterolu w komórce. Pozostały fragment cząsteczki leków różni się pomiędzy poszczególnymi preparatami i warunkuje ich hydro- bądź lipofilność oraz inne właściwości farmakokinetyczne, a także działania pozalipidowe. Obecnie w praktyce klinicznej stosuje się

następujące statyny: atorwastatynę, fluwasatynę, lowastatynę, prawastatynę, simwastatynę oraz rosuwasatynę. Ta ostatnia nie jest lekiem zarejestrowanym w Polsce. W 2001 roku, ze względu na obserwowane powikłania mięśniowe, wycofano ceriwastatynę.

Rysunek 2 przedstawia porównanie efektów działania różnych statyn na obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL.

Statyny powodują poprzez zahamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA, zmniejszenie syntezy cholesterolu w komórkach, co prowadzi do uruchomienia szeregu mechanizmów mających na celu utrzymanie homeostazy cholesterolowej. Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu aktywuje proteazę, która odszczepia od siateczki endoplazmatycznej białka wiążące elementy regulatorowe wrażliwe na sterol (SREBPs, ang. sterol regulatory element-binding proteins). Białka te przechodzą do jądra komórkowego, łączą się z fragmentem DNA w obrębie promotora wielu genów, nasilając lub hamując ich ekspresję. Efektem tego jest m.in. wzrost syntezy receptora dla LDL, co prowadzi do zwiększonego wychwyty tych cząsteczek z krążenia. Wzrasta także wychwytywanie prekursorów LDL - remnantów i VLDL - w wątrobie, czego konsekwencją jest zmniejszenie obwodowej generacji LDL. W efekcie stężenie cholesterolu frakcji LDL w osoczu ulega obniżeniu.^{107,108-110}



Rysunek 3 Mechanizm działania statyn

W pracach doświadczalnych wykazano, że poza działaniem hipolipemizującym statyny wykazują wiele innych właściwości. Nadal trwają próby kliniczne poświęcone temu zagadnieniu. (Tabela I)

Tabela I Trwające próby kliniczne związane z plejotropowym działaniem statyn¹¹¹

BADANIE	BADANY EFEKT	STATYNA
ADCLT	rozwój zaburzeń poznawczych w chorobie Alzheimera	atorwastatyna
ASTRONOMER	zmiany miażdżycowe aorty	rosuwastatyna
A-to-Z	stężenie markerów zapalnych	simwastatyna
AURORA	stężenie oksydowanych LDL stężenie CRP	rosuwastatyna
AVALON	podatność ściany tętnic	atorwastatyna
BART	funkcja śródbłonna	atorwastatyna, prawastatyna
BONES	gęstość mineralna kości	atorwastatyna
CORONA	zastoinowa niewydolność serca	rosuwastatyna
GISSI HF	zastoinowa niewydolność serca	rosuwastatyna
JUPITER	stężenie CRP	rosuwastatyna
LEADe	stan psychiczny i rozwój zaburzeń poznawczych w chorobie Alzheimera	atorwastatyna
LUNAR	stężenie markerów zapalnych i prozakrzepowych	rosuwastatyna
MIRACL	stężenie oksydowanych LDL, markerów zapalnych, funkcja śródbłonna	atorwastatyna
Simvastatin MS Study	stwardnienie rozsiane	simwastatyna
ORION	stabilizacja blaszki miażdżycowej stężenie markerów zapalnych	rosuwastatyna
PROVE IT	rola markerów zapalnych w ACS stężenie fibrynogenu	prawastatyna, atorwastatyna
PROXI	stres oksydacyjny stężenie CRP i in. cytokin prozapalnych	prawastatyna, atorwastatyna
SAGE	stabilizacja blaszki miażdżycowej	atorwastatyna' prawastatyna
SPARCL	udar mózgu	atorwastatyna
STIM	stężenie markerów zapalnych stężenie fibrynogenu stężenie oksydowanych LDL aktywność PLT lepkość krwi	prawastatyna, simwastatyna

Jak zaobserwowali autorzy australijscy (O'Driscoll i wsp.) leki te poprawiają funkcję śródbłonna, o czym świadczy znamienny wzrost przepływu krwi w naczyniach krwionośnych przedramienia po zastosowaniu acetylocholin u osób przyjmujących statyny, niezależny od ich wpływu na poziom cholesterolu.¹¹² Udowodniono, że poprawa funkcji śródbłonna odbywa się poprzez stymulację syntezy tlenku azotu.¹¹³ Statyny zwiększając sekrecję tlenku azotu, hamują produkcję endoteliny, jednego z głównych wazokonstryktorów, zatem pośrednio hamują skurcz

naczyń krwionośnych. Wykazano, że atorwastatyna zmniejsza sztywność naczyń krwionośnych także u osób bez hipercholesterolemii.¹¹⁴

Inną liczącą się właściwością statyn jest ich działanie przeciwzapalne. Wiadomo, że osoby z podwyższonymi wskaźnikami stanu zapalnego są szczególnie narażone na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Badanie CARE dowiodło, że prawastatyna zmniejsza stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz osoczowego amyloidu A (SAA), które są typowymi markerami zapalnymi.¹¹⁵ Ponadto wykazano, że statyny zmniejszają wytwarzanie cytokin prozapalnych - interleukiny 6, białka MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), czynnika wzrostu TGF-1 (transforming growth factor-1) oraz TNF- α .¹¹⁶⁻¹¹⁸

Bardzo istotnym efektem działania statyn jest ich wpływ na układ krzepnięcia. Ta grupa leków powoduje obniżenie prozakrzepowej aktywności protrombiny, czynnika Va, fibrynogenu i czynnika XIII, a także spadek aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) oraz tromboksanu.^{119,120} Szczeklik i wsp. dowiedli, że już trzymiesięczna terapia simwastatyną wpływała korzystnie nie tylko na poziom lipidów, ale również obniżała znacząco poziom trombiny.¹²¹

Rozwój zmian miażdżycowych jest efektem modyfikacji oksydacyjnej lipoprotein, szczególnie LDL. Wykazano, że statyny mają właściwości przeciwutleniające i zwiększają oporność LDL na utlenianie.^{122,123} Bellosa, Bernini i wsp. opublikowali w 2000 roku pracę, w której dowiedli, że statyny hamują zarówno migrację jak i proliferację komórek mięśni gładkich. Ci sami autorzy udowodnili, że leki te uniemożliwiają estryfikację cholesterolu, co zapobiega gromadzeniu tego związku przez makrofagi.^{124,125} Ponadto zaobserwowano, że pod wpływem leczenia dochodzi do spadku aktywności metaloproteinaz, enzymów uszkadzających komórki.¹²⁶ Wszystkie omówione wyżej skutki działania tej grupy leków hipolipemizujących prowadzą do stabilizacji blaszki miażdżycowej. Badanie GAIN dowiodło, że oprócz stabilizacji blaszki miażdżycowej statyny hamują proces aterogenezy.¹²⁷

Inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą także modulować reakcje odpornościowe. Lowastatyna hamuje aktywację limfocytów B, proliferację limfocytów T oraz cytotoksyczność komórek NK.¹²⁸ Stosowanie statyn u chorych po przeszczepie serca zmniejszyło częstość odrzucania przeszczepu.¹²⁹ Stwierdzono także iż inhibitory reduktazy HMG-CoA odgrywają rolę w czynności osteoblastów i osteoklastów. Wykazano, że nasilają one tworzenie tkanki kostnej oraz proliferację i różnicowanie osteoblastów. A poprzez hamujący wpływ na osteoklasty leki te zmniejszają resorpcję kości.¹³⁰

W pracach eksperymentalnych wykazano, że leki tej grupy zmniejszają strefę objętą zawałem w sytuacjach eksperymentalnie wywołanego udaru mózgu oraz zmniejszają gromadzenie się leukocytów w niedokrwionym mięśniu sercowym w okresie reperfuzji, co wiąże się z istotną poprawą czynności skurczowej.^{131,132}

Trwają badania nad wpływem statyn na stan psychiczny, opóźnienie rozwoju zaburzeń poznawczych, pogorszenia sprawności fizycznej, a także nad poprawą jakości życia u osób z chorobą Alzheimera. (Tabela I)

2. CELE PRACY

Badania, które pozwalają na wykrywanie oraz ocenę progresji zmian miażdżycowych u osób bez objawów klinicznych mają kolosalne znaczenie w profilaktyce pierwotnej schorzeń układu krążenia. Znaczna część ze stosowanych współcześnie nieinwazyjnych metod badania układu sercowo-naczyniowego pozwala ocenić zaawansowanie zmian naczyniowych (IMT, PWV), Umożliwia również wiarygodną ocenę struktury i funkcji lewej komory serca (echokardiografia). Piśmiennictwo dostarcza danych na temat zależności pomiędzy patologią naczyń i serca. Wczesne zmiany miażdżycowe (typy I -III) mogą ulec zahamowaniu a nawet regresji. Ciągłe jednak niewiele wiadomo na temat rozwoju miażdżycy u osób subiektywnie zdrowych. Tym bardziej istotne wydaje się dokładne poznanie czynników uszkadzających śródbłonek naczyń krwionośnych. Ponadto, wciąż nierozstrzygniętą kwestią pozostaje moment rozpoczynania terapii hipolipemizującej u osób obarczonych niewielkim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Uzasadnionym wydaje się przekonanie, że badanie przeprowadzone w grupie subiektywnie zdrowych mężczyzn z hipercholesterolemią, bez nadciśnienia tętniczego może dać wyniki, które przyczynią się do forsowania skuteczniejszych metod zapobiegania rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego.

Kierując się tymi przesłankami jako główny cel niniejszej rozprawy doktorskiej postawiono ocenę zmian grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek w trakcie trwającej sześć miesięcy terapii hipolipemizującej statyną u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią, dotąd nieleczonych.

Celem dodatkowym pracy była ocena efektu hipotensyjnego statyn.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Protokół badania

Projekt badania uzyskał zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku (NKEBN/84/2002).

Ochotnicy po zapoznaniu się z informacją dotyczącą przebiegu próby wyrazili pisemną zgodę na uczestnictwo w badaniu.

Tabela II Protokół badania

Badanie	Wizyta 1. „ 0 „	Wizyta 2. 3 mies.	Wizyta 3. 6 mies.	Wizyta 4. 9 mies.
Badanie podmiotowe i przedmiotowe	◆	◆	◆	◆
Badania biochemiczne - morfologia krwi obwodowej - poziom elektrolitów i kreatyniny w osoczu - lipidogram (cholesterol całkowity i frakcje), - stężenie glukozy we krwi żyłnej na czczo, - aktywność transaminaz (ALAT, AspAT). - aktywność kinazy kreatynowej (CK).	◆	◆	◆	◆
EKG - badanie 12-odprowadzeniowe	◆	◆		◆
IMT - grubość kompleksu błona środkowa - śródbłonek	◆	◆		◆
PWV - prędkość fali tętna	◆	◆		◆
Echokardiograficzna ocena mięśnia sercowego	◆	◆		◆
ABPM - całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego	◆			◆

W momencie rozpoczęcia obserwacji przeprowadzano z każdym badanym rutynowy wywiad lekarski, badanie przedmiotowe oraz wykonywano wymienione powyżej analizy. (Tabela II) Następnie przeprowadzano krótkie szkolenie dotyczące czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz diety hipolipemizującej i przedstawiano interpretację wyników. Kolejno osoby badane otrzymywały zalecenie stosowania diety ubogotłuszczowej. W trakcie drugiej wizyty, po trzech miesiącach stosowania diety, powtarzano wszystkie wyżej wymienione badania (Tabela II) i w zależności od stwierdzonego poziomu cholesterolu pacjentów przypisywano do jednej z trzech grup:

- Grupa diety efektywnej (dieta efektywna) - osoby, u których dieta spowodowała spadek poziomu cholesterolu całkowitego do wartości prawidłowych (< 200 mg/dl),

Pacjentów, u których poziom cholesterolu przekraczał 200 mg/dl losowo dzielono na kolejne dwie grupy:

- Grupa diety (dieta) - kontynuacja diety hipolipemicznej
- Grupa przyjmująca statynę (statyna) - leczenie hipolipemizujące – 20 mg badanej statyny.

U pacjentów grupy statyna aktywność ALAT, AspAT oraz CK była oceniana po dwóch tygodniach przyjmowania badanej statyny. W szóstym miesiącu obserwacji u wszystkich pacjentów sprawdzano poziom cholesterolu, a u osób otrzymujących lek oceniano ponadto aktywność ALAT, AspAT oraz CK.

Po dziewięciu miesiącach obserwacji u wszystkich powtarzano wyjściowy zestaw analiz. W trakcie każdej z czterech wizyt przeprowadzano badanie przedmiotowe pacjentów oraz zapoznawano ich z uzyskanymi wynikami badań.

3.2. Materiał

Spośród zbadanych 170 osób zgodę na udział w obserwacji wyraziło 92 mężczyzn, u których jako jedyne odchylenie od stanu prawidłowego stwierdzono hipercholesterolemię (poziom cholesterolu całkowitego > 200 mg/dl). Z badania wykluczono osoby, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca lub cukrzycę. Na kolejną (drugą) wizytę zgłosiło się 88 osób (95,7%), a obserwację kontynuowało i ukończyło - 74 mężczyzn (80,4%).

Tabela III Charakterystyka antropometryczna i biochemiczna uczestników wizyty pierwszej

	N	Średnia	Mediana	Zakres	Odch.Std.
Wiek [lata]	92	47	48	26 - 65	8,6
Masa ciała [kg]	92	87	87	64 - 130	11,4
Wzrost [m]	92	1,77	1,76	1,63 - 1,96	0,06
BMI [kg/m ²]	92	27,7	27,7	21 - 38	3,2
Obwód pasa [cm]	92	95	95	70 - 114	8,6
Oznaczenia biochemiczne					
Cholesterol całkowity [mg/dl]	92	248	244	201 - 359	33,0
Cholesterol LDL [mg/dl]	92	157	154	82 - 222	28,0
Cholesterol HDL [mg/dl]	91	53	52	30 - 95	12,6
Trójglicerydy [mg/dl]	92	191	162	60 - 539	99,7
Glukoza na czczo [mg/dl]	92	97	99	78 - 123	9,5
Ciśnienie krwi					
skurczowe [mmHg]	92	129	131	107 - 140	7,4
rozkurczowe [mmHg]	92	81	82	66 - 91	6,3
częstość akcji serca [1/min]	92	73	73	52 - 102	10,7

Tabela III zawiera wyjściowe, tj. odnoszące się do momentu rozpoczęcia obserwacji, parametry antropometryczne, wyniki oznaczeń biochemicznych, obejmujących profil

lipidowy oraz wartość ciśnienia tętniczego krwi i częstość akcji serca mierzona w gabinecie lekarskim w trakcie pierwszej wizyty, jak również poziom glukozy na czczo. Analogiczne wartości określone dla osób które uczestniczyły w kolejnej wizycie (N=88) oraz we wszystkich wizytach przewidzianych protokołem przedstawiają odpowiednio Tabela IV i Tabela V.

Tabela IV Charakterystyka antropometryczna i biochemiczna osób, które zgłosiły się na wizytę pierwszą i drugą

	N	Średnia	Mediana	Zakres	Odch.Std.
Wiek [lata]	88	47	49	26 - 65	8,4
Masa ciała [kg]	88	87	87	64 - 112	10,5
Wzrost [m]	88	1,77	1,76	1,63 - 1,9	0,05
BMI [kg/m ²]	88	27,8	27,7	21 - 38	3,1
Obwód pasa [cm]	88	95	95	70 - 114	8,4
Oznaczenia biochemiczne					
Cholesterol całkowity [mg/dl]	88	247	242	201 - 359	32,6
Cholesterol LDL [mg/dl]	88	156	153	82 - 222	27,5
Cholesterol HDL [mg/dl]	87	53	52	30 - 95	12,2
Trójglicerydy [mg/dl]	88	191	162	60 - 539	101,4
Glukoza na czczo [mg/dl]	88	97	99	78 - 123	9,6
Ciśnienie krwi					
skurczowe [mmHg]	88	129	131	107 - 140	7,3
rozkurczowe [mmHg]	88	81	82	66 - 91	6,2
częstość akcji serca [1/min]	88	73	73	52 - 102	10,8

Tabela V Charakterystyka antropometryczna i biochemiczna osób, które przeszły cały cykl badań

	N	Średnia	Mediana	Zakres	Odch.Std.
Wiek [lata]	74	47	49	26 - 65	8,3
Masa ciała [kg]	74	87	89	64 - 112	10,7
Wzrost [m]	74	1,77	1,76	1,63 - 1,9	0,05
BMI [kg/m ²]	74	27,9	27,8	21 - 38	3,2
Obwód pasa [cm]	74	95	95	77 - 114	8,2
Oznaczenia biochemiczne					
Cholesterol całkowity [mg/dl]	74	247	242	201 - 359	33,7
Cholesterol LDL [mg/dl]	74	155	153	82 - 222	28,3
Cholesterol HDL [mg/dl]	73	53	51	30 - 95	13,1
Trójglicerydy [mg/dl]	74	197	169	60 - 539	108,0
Glukoza na czczo [mg/dl]	74	97	99	78 - 123	9,6
Ciśnienie krwi					
skurczowe [mmHg]	74	130	132	107 - 140	7,3
rozkurczowe [mmHg]	74	82	82	66 - 91	6,4
częstość akcji serca [1/min]	74	74	73	52 - 102	11,1

Parametry antropometryczne i biochemiczne osób zakwalifikowanych do badania nie różniły się istotnie od cech mężczyzn, którzy zgłosili się na wizytę drugą, a także od tych którzy

przeszli cały cykl obserwacji. W związku z tym, w dalszej części analizowane będą tylko dane dotyczące 74 subiektywnie zdrowych mężczyzn w średnim wieku $46,6 \pm 8,7$ lat (zakres wieku od 26 do 65 lat), którzy poddani byli wszystkim badaniom przewidzianym protokołem.

3.3. Metody badawcze wykorzystane w pracy

3.3.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Wywiad lekarski zbierany podczas pierwszej wizyty z każdym z ochotników służył wykluczeniu przewlekłego lub ostrego procesu chorobowego oraz ocenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego - palenie papierosów, wywiad rodzinny. Wszyscy poddani byli badaniu przedmiotowemu, które uwzględniało ocenę antropometryczną (wzrost, masa ciała, BMI, obwód pasa i bioder) oraz pomiar ciśnienia tętniczego. Do dalszych etapów badania kwalifikowano jedynie subiektywnie zdrowych mężczyzn, u których jedynym dopuszczalnym odchyleniem w badaniu fizykalnym była nadwaga lub otyłość.

3.3.2. Badania biochemiczne

W badanej grupie wykonano następujące analizy biochemiczne:

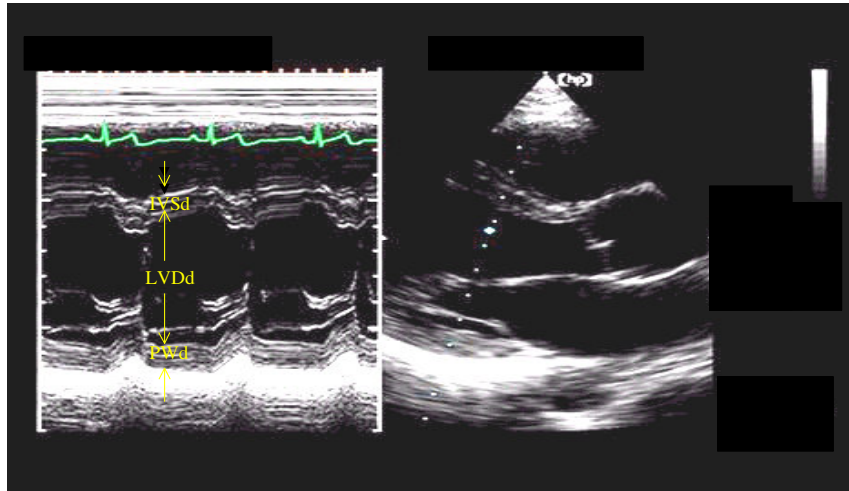
- lipidogram (cholesterol całkowity i frakcje),
- stężenie glukozy we krwi żyłnej na czczo,
- morfologia krwi obwodowej
- poziom elektrolitów i kreatyniny w osoczu
- aktywność transaminaz (ALAT, AspAT)
- aktywność kinazy kreatynowej (CK).

3.3.3. Badanie echokardiograficzne serca

Badania echokardiograficzne serca wykonano używając echokardiografu ALOKA 5000 wyposażonego w głowicę o częstotliwości 2,14-3,75 MHz oraz Siemens Sonoline G60S o tej samej częstotliwości głowicy. Pomiaru wielkości jam serca i grubości ścian lewej komory dokonywano wg *Penn convention*.¹³³ W projekcji przymostkowej podłużnej podczas obrazowania M-mode mierzono wymiary lewej komory serca. Na wysokości nici ścięgnistych zastawki mitralnej dokonywano oceny wymiaru późnorozkurczowego lewej komory (LVDD), grubości przegrody międzykomorowej (IVSD) i tylnej ściany serca (PWD). (Rysunek 4) Wszystkie wyniki uśredniano na podstawie 3 pomiarów. W celu wyznaczenia masy lewej komory (LVM) stosowano wzór Devereux i Reicheka.¹³⁴

$$LVM[g] = 1,04 * \left((LVDD + IVSD + PWD)^3 - LVDD^3 \right) - 13,6$$

Wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI) obliczono jako iloraz masy tej komory i powierzchni ciała.



Rysunek 4 Pomiary parametrów struktury lewej komory zgodnie z konwencją Penn

W celu oceny czynności rozkurczowej lewej komory używano dopplerowskich technik napływu mitralnego. (Rysunek 5) Analizowano wymienione poniżej parametry.¹³⁵⁻¹³⁹

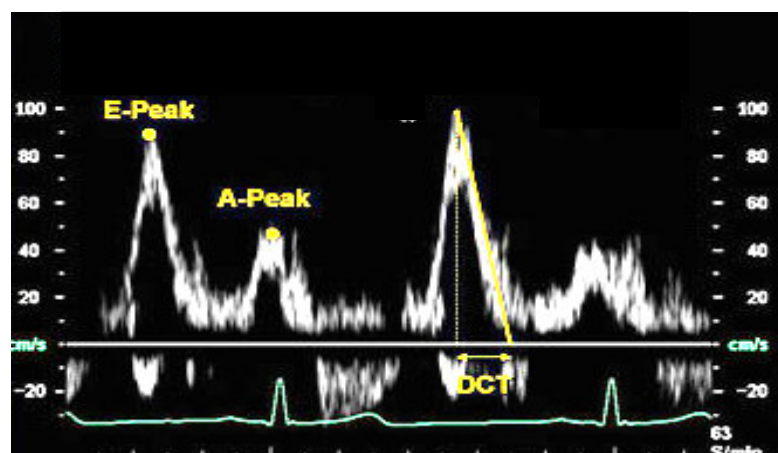
Fala E - maksymalna prędkość napływu mitralnego w fazie wczesnej - (cm/s)

Fala A - maksymalna prędkość napływu mitralnego w fazie późnej - (cm/s)

Wskaźnik E/A - wzajemny stosunek fali E do fali A

DCT czas deceleracji fali E - czas od szczytu fali E do czasu jej zaniku (ms)

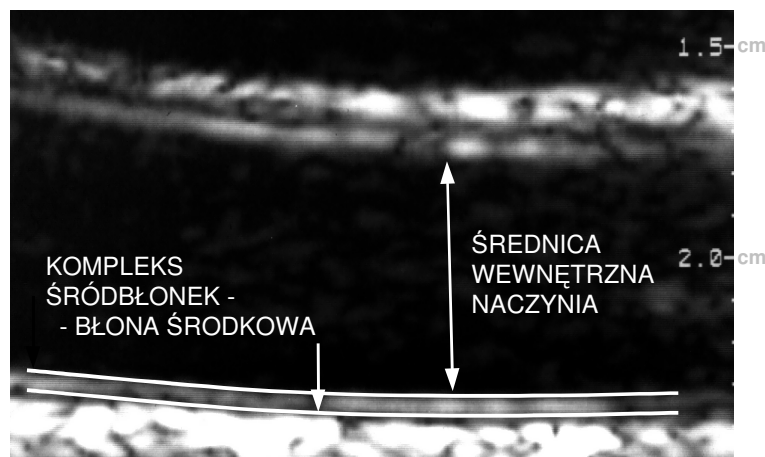
Ocena napływu z żył płucnych do lewego przedsionka oraz propagacji fali E dostarczyła danych, pozwalających na wykluczenie pseudonormalizacji napływu mitralnego.¹⁴⁰



Rysunek 5 Ocena funkcji rozkurczowej – napływ mitralny

3.3.4. *Badanie grubości kompleksu intima-media*

Grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek mierzono u osób badanych leżących na wznak z głową w osi ciała zwróconą lekko w kierunku przeciwnym do strony badanej. Wszyscy pacjenci byli po piętnastominutowym okresie spoczynku. Część badań przeprowadzono przy użyciu aparatu ultrasonograficznego Aloka 5000, pozostałe -- przy pomocy aparatu Siemens Sonoline G60S. Oba aparaty były wyposażone w sondę liniową (5-10 MHz). Stosowano częstotliwość 10 MHz. Ogniskowanie było stałe. Wzmocnienie obrazu ultrasonograficznego dobierano według zasady uzyskiwania jak najmniejszych artefaktów w świetle naczynia. Tętnicę szyjną wspólną (CCA) uwidaczniano w projekcji podłużnej, w sposób taki, aby jej oś przebiegała prostopadłe do kierunku wiązki ultradźwięków. Oceniano dalszą w stosunku do sondy ścianę tętnicy ze względu na mniejsze zakłócenia. Pomiaru IMT dokonywano w odległości od 1 do 3 cm od opuszki. W chwili wystąpienia załamka R w rejestrowanym podczas badania elektrokardiogramie zapisywano do pamięci urządzenia uzyskane obrazy, przy największym możliwym powiększeniu. Za podstawę kwalifikacji zapisu do dalszego opracowania przyjęto odpowiednio dobrą jakość obrazu kompleksu intima-media na odcinku co najmniej 1 cm. Obraz ścian tętnicy uwidaczniano w projekcji przedniej i boczno- tylnej.

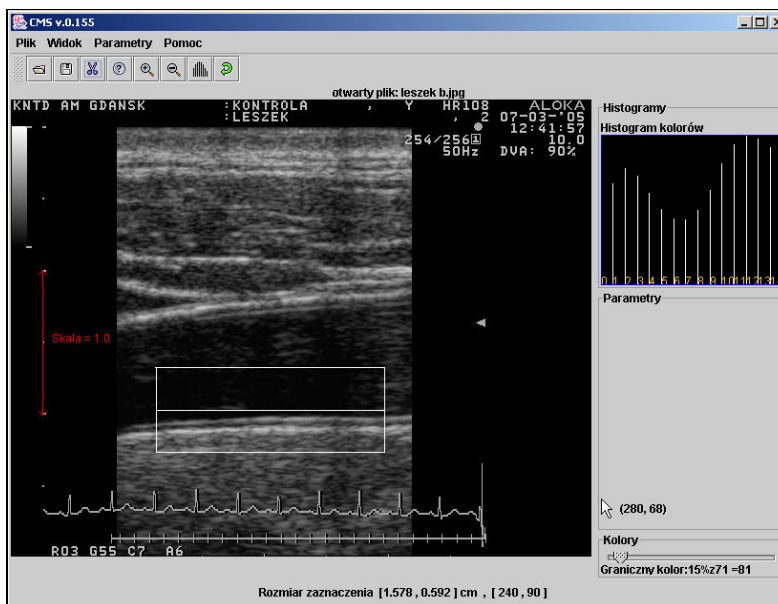


Rysunek 6 Ultrasonograficzny obraz kompleksu śródbłonek-błona środkowa

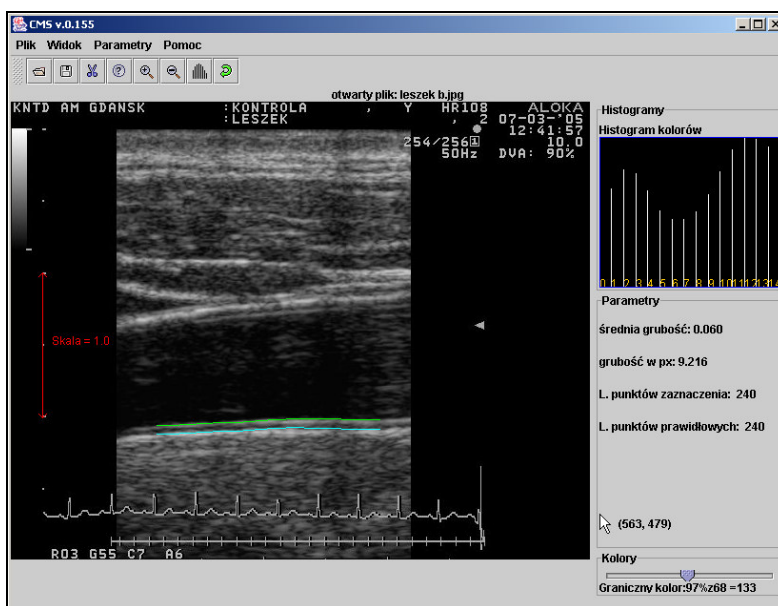
W celu oceny grubości kompleksu intima-media używano specjalistycznego programu komputerowego (CMS), którego autorami są mgr inż. Sławomir Naleziński i mgr inż. Tomasz Ozimiński.

Program ten umożliwia detekcję oraz pomiar IMT na podstawie analizy skali szarości wybranych przez badacza fragmentów obrazu ultrasonograficznego. Obrazy zapisywano w

formacie DICOM. Użycie tego narzędzia pomiarowego pozwoliło na dokładną, szybką ocenę kompleksu błona środkowa-śród błonek. (Rysunek 6, Rysunek 7, Rysunek 8)



Rysunek 7 Okno robocze programu CMS. Przykład zaznaczenia obszaru do automatycznej detekcji kompleksu IM

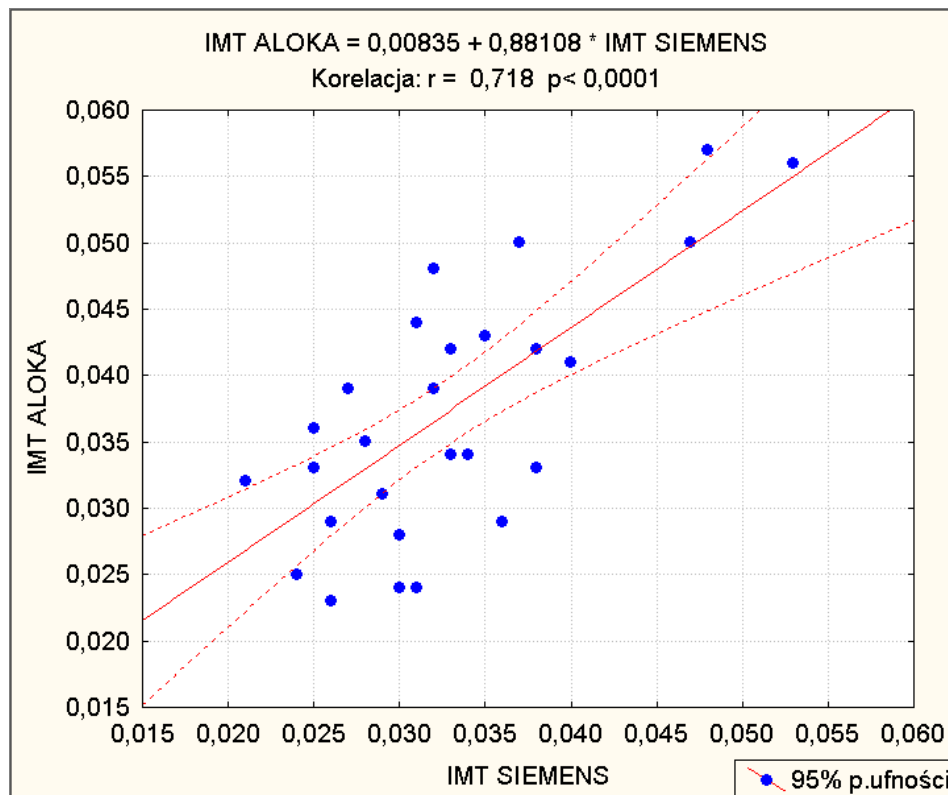


Rysunek 8 Okno robocze programu CMS. Graficzne przedstawienie rezultatu działania algorytmu oraz podanie wartości średniej IMT (0.060 cm)

Katarzyna Kunicka w swojej rozprawie doktorskiej wykazała że oceny kompleksu błona środkowa-śród błonek przy wykorzystaniu opisanego wyżej programu cechują się wysoką powtarzalnością i odtwarzalnością.¹⁴¹

Porównanie pomiarów IMT uzyskiwanych na podstawie analizy obrazów generowanych przez aparaty Aloka i Siemens

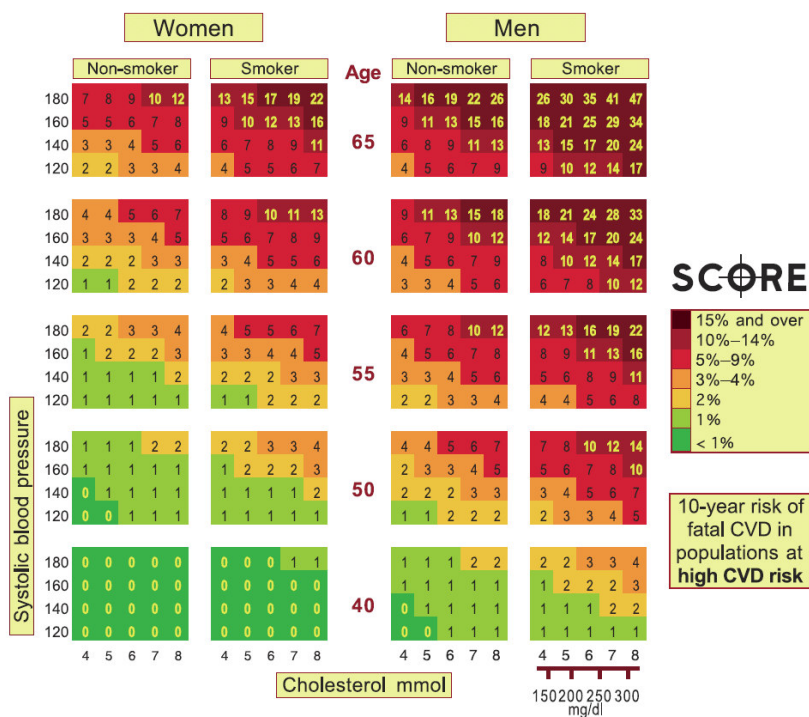
W trakcie trwania badań zaszła konieczność zmiany ultrasonografu. Część grupy badano używając aparatu Aloka 5000, a pozostałą część - Siemens Sonoline G60S. Celem uzyskania informacji o porównywalności pomiarów w grupie N= 15 osób wykonano badania tej samej tętnicy szyjnej wspólnej w dwóch projekcjach z użyciem obu ultrasonografów. Wszystkie badania przeprowadzała ta sama osoba. Maksymalny odstęp czasu pomiędzy powtórzonymi badaniami wynosił jedną godzinę. Uzyskano 30 par pomiarów. Z dalszej analizy wykluczono jedną parę obserwacji, ze względu na fakt odstawiania wartości ponad 3 odchylenia standardowe. Zamieszczony poniżej wykres przedstawia zależność pomiędzy tak uzyskanymi ocenami grubości kompleksu śródbłonek--błona środkowa. (Rysunek 9) W przypadku dwóch par pomiarów uzyskane wartości były identyczne. Obliczony współczynnik korelacji wynosił $r=0,718$ ($P<0,0001$). Równanie regresji ujmujące zależność pomiędzy wielkościami IMT zmierzonymi przy pomocy porównywanych urządzeń przedstawiono na wykresie. Dla potrzeb dalszej analizy wartości IMT określone z wykorzystaniem aparatu Siemens zostały odpowiednio przeskalowane.



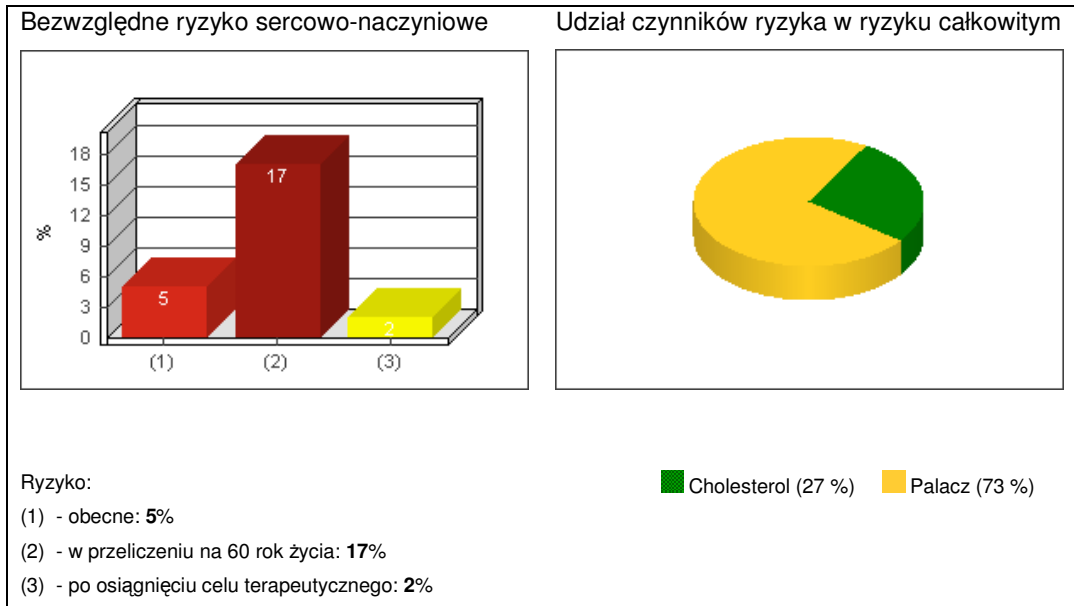
Rysunek 9 Zależność pomiędzy pomiarami grubości kompleksu śródbłonek-błona środkowa uzyskanymi przy użyciu aparatu Aloka i Siemens

3.3.5. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego

Oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u wszystkich badanych dokonano posługując się polską wersją programu HEARTSCORE. Jest ona dostępna na stronie internetowej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Program ten posługuje się tymi samymi czynnikami ryzyka - płeć, wiek, wartość skurczowego ciśnienia tętniczego, palenie papierosów oraz poziom cholesterolu całkowitego, jak tablice ryzyka. (Rysunek 10) Po wprowadzeniu powyższych danych uzyskuje się ilustrację (wykres słupkowy) ryzyka ogólnego oraz rozkład modyfikowalnych czynników ryzyka (wykres kołowy). Pierwszy z wykresów pokazuje obecne ryzyko ogólne, ryzyko w przeliczeniu na 60 rok życia oraz ryzyko po osiągnięciu celu terapeutycznego. (Rysunek 11)



Rysunek 10 Tablice określające 10-letnie ryzyko zgonu w przebiegu CVD w regionach wysokiego ryzyka w Europie w zależności od płci, wieku, wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, palenia papierosów oraz poziomu cholesterolu całkowitego wg ESC

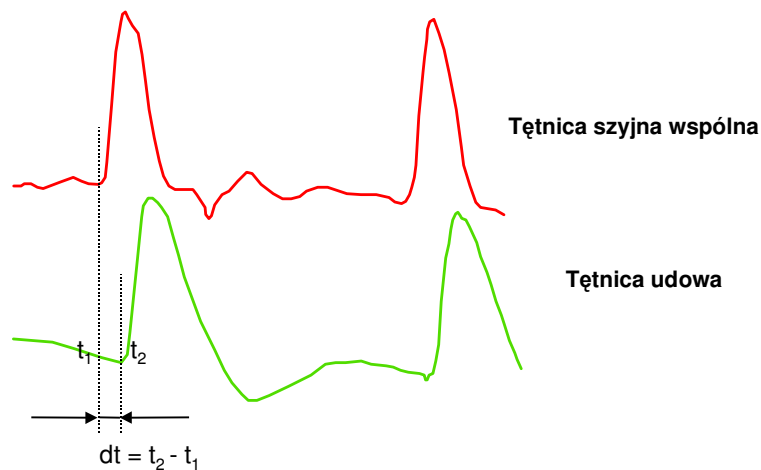


Rysunek 11 Ocena ryzyka ogólnego oraz udział modyfikowalnych czynników ryzyka dla normotensyjnego pacjenta z hipercholesterolemią i palącego papierosy wg programu HEARTSCORE

3.3.6. *Badanie podatności naczyń tętnicznych*

Aby ocenić podatność naczyń tętnicznych mierzono prędkość fali tętna, metodą, którą opisał Asmar.¹⁴² Badanie przeprowadzano u pacjentów w pozycji leżącej po piętnastominutowym odpoczynku w cichym pomieszczeniu. Jednocześnie zapisywano dwie fale tętna - z nad prawej tętnicy szyjnej wspólnej oraz prawej tętnicy udowej. Wyboru tych tętnic dokonano ze względu na podobieństwo w budowie histologicznej. Do rejestracji fali tętna używano przetworników ciśnieniowych TY-306 (Fukuda Co., Japan). Powyższe przetworniki umieszczano prostopadle do ścian obu wymienionych naczyń w miejscach umożliwiających palpacyjną ocenę fali tętna. Prędkość tej fali (PWV) wyliczono stosując wzór $PWV=L/dT$, w którym L to odległość pomiędzy punktami przyłożenia przetworników, a T - czas potrzebny do przebycia fali tętna z jednego do drugiego miejsca pomiaru. W praktyce był on obliczany jako różnica czasu (dT) pomiędzy wystąpieniem fali tętna w dwóch miejscach, w których równocześnie wykonowano rejestrację. (

Rysunek 12) Punkty krytyczne na krzywych wybrano zgodnie z zasadą, że punkt przegięcia ramienia wstępującego w najmniejszym stopniu jest podatny na wpływy zjawiska fali odbitej.¹⁴³ Wartość średnią prędkości fali tętna obliczano na podstawie kolejnych dziesięciu pomiarów.



Rysunek 12 Prędkość fali tętna- sposób określania opóźnienia czasowego

3.3.7. 24-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego.

Ambulatoryjny dobowy pomiar ciśnienia tętniczego wykonywano używając aparatów SpaceLabs 90207. Dokładność tych urządzeń podlega regularnej kontroli zgodnie z określoną procedurą. Wielkość mankietu dostosowywano do obwodu ramienia. Każdej osobie badanej przedstawiano przebieg pomiaru i informacje dotyczące możliwych zakłóceń. W okresie dnia (godziny od 6.00 do 22.00) pomiary ciśnienia tętniczego wykonywane były co 20 minut, a w okresie nocnym (godziny od 22.00 do 6.00) co 30 minut.

3.3.8. Elektrokardiografia

U osób badanych w trakcie pierwszej, drugiej i trzeciej wizyty dokonywano rutynowego dwunastoodprowadzeniowego zapisu elektrokardiogramu przy pomocy elektrokardiografu Multicard E-300.

3.3.9. Metody statystyczne

Analizę wyników niniejszej pracy przeprowadzono używając oprogramowania STATISTICA (data analysis software system, wersja 7.1. StatSoft, Inc., 2005). Hipotezę o zachowaniu cech rozkładu normalnego wszystkich badanych zmiennych weryfikowano przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Porównania wartości grupowych dokonano stosując test ANOVA pomiarów powtórzonych.

Stosowano także testy Mann-Whitney'a i Wilcoxon.

4. WYNIKI

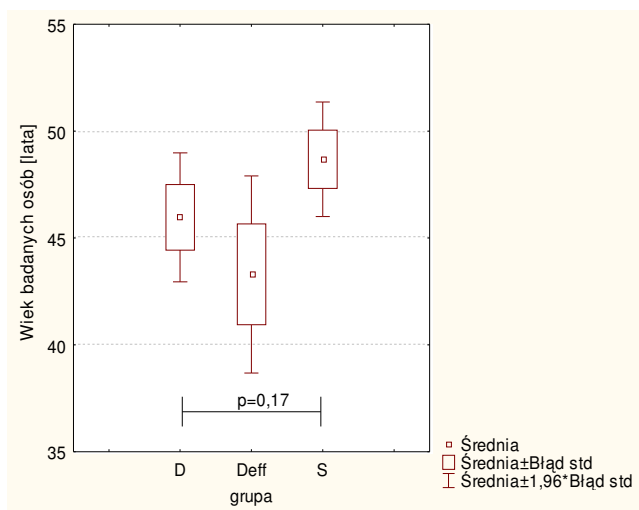
Osoby biorące udział w obserwacji kwalifikowano do poszczególnych grup po trzech miesiącach stosowania diety hipolipemicznej w zależności od stwierdzonego poziomu cholesterolu. Mężczyźni, u których dieta spowodowała spadek poziomu cholesterolu całkowitego do wartości prawidłowych (< 200 mg/dl) stanowili grupę diety efektywnej (dieta efektywna). Natomiast pacjentów, u których poziom cholesterolu przekraczał 200 mg/dl losowo przydzielano do grupy kontynuującej dietę hipolipemiczną (dieta) lub do grupy leczonej statyną (statyna). U wszystkich osób otrzymujących 20 mg badanej statyny po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie podczas kolejnych wizyt monitorowano aktywność transaminaz (ALAT i AspAT) oraz kinazy fosfokreatyny (CK). Tylko w jednym przypadku z uwagi na znaczący wzrost aktywności CK po 3 miesiącach stosowania leku zrezygnowano z dalszej terapii. Po 2 tygodniach stwierdzono normalizację aktywności enzymu.

W pierwszej części prezentacji wyników pracy (**analiza wstępna**) przedstawiono analizę zmiennych opisujących poziom cholesterolu całkowitego oraz charakterystykę antropometryczną (masa ciała, BMI, obwód pasa) w powstałych w przedstawiony sposób trzech grupach.

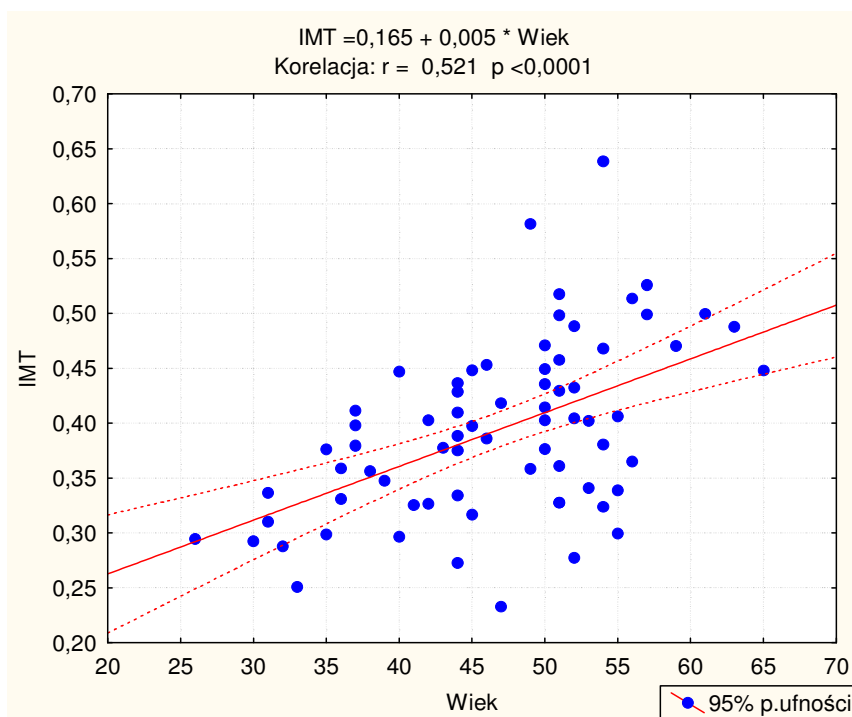
W rozdziale **analiza zasadnicza** przedstawiono wyniki kolejnych analiz zmiennych biochemicznych oraz antropometrycznych. Analizowano również zmienne, które opisują grubość kompleksu IM i ciśnienie tętnicze mierzone zarówno metodą konwencjonalną jak i zarejestrowane podczas 24-godzinnego pomiaru, prędkość fali tętna, wartości ryzyka sercowo--naczyniowego wyliczone przy użyciu programu HEARTSCORE oraz strukturę i funkcję lewej komory. Uwzględniono tylko dwie badane grupy (kontynuującą dietę hipolipemiczną (dieta) oraz leczoną statyną (statyna)). Grupa diety efektywnej została w tych analizach pominięta z uwagi na fakt, występowania efektu "jo-jo" dotyczącego stężenia cholesterolu i w związku z tym nieprzewidywalnym okresem, w którym ponownie stwierdzano hipercholesterolemię.

4.1. Analiza wstępna

Wyodrębnione podgrupy charakteryzowały się zbliżonym wiekiem średnim badanych osób, który wynosił $45,9 \pm 9$, $43,3 \pm 7$ i $48,7 \pm 7$ lat odpowiednio dla podgrupy dieta, dieta efektywna i statyna. (Rysunek 13) Zależność grubości kompleksu IM od wieku badanych oceniona na podstawie danych uzyskanych w czasie wizyty pierwszej okazała się być istotna statystycznie dla ogółu badanych osób. Ilustrację tej zależności przedstawia Rysunek 14.

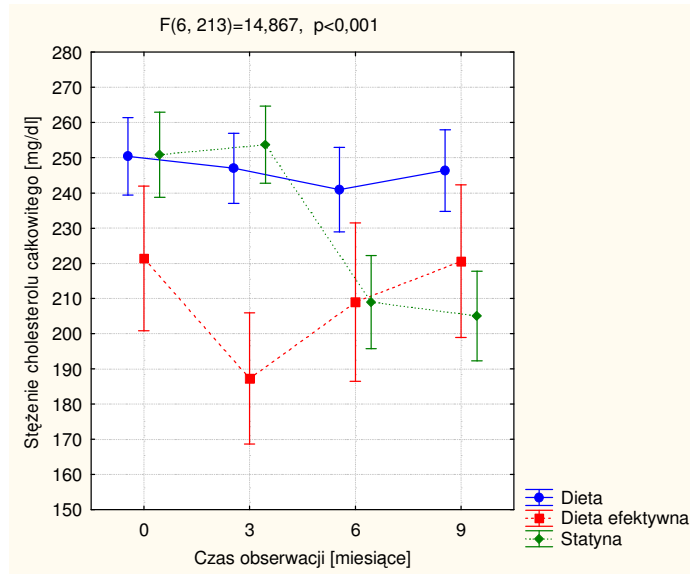


Rysunek 13 Przedstawienie wartości średniej wieku badanych osób w poszczególnych podgrupach



Rysunek 14 Zależność pomiędzy IMT a wiekiem osób badanych

Przedstawione poniżej wykresy stanowią ilustrację zmian zmiennych opisujących poziom cholesterolu całkowitego, masę ciała, BMI, obwód pasa w trakcie kolejnych etapów obserwacji w trzech badanych grupach.

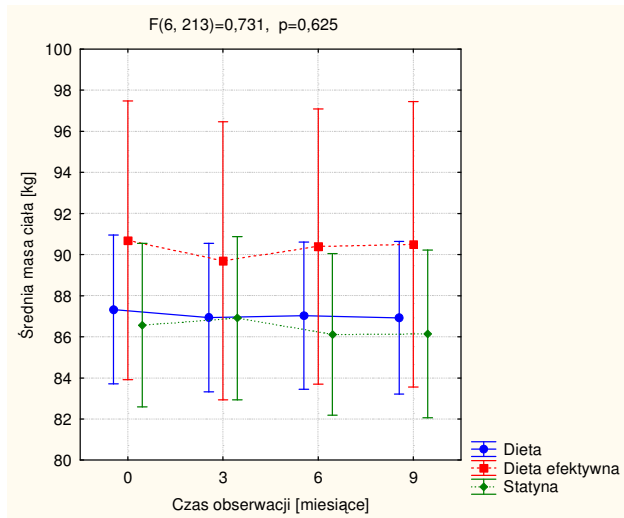


Rysunek 15 Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego w badanych grupach w trakcie dziewięciomiesięcznej obserwacji

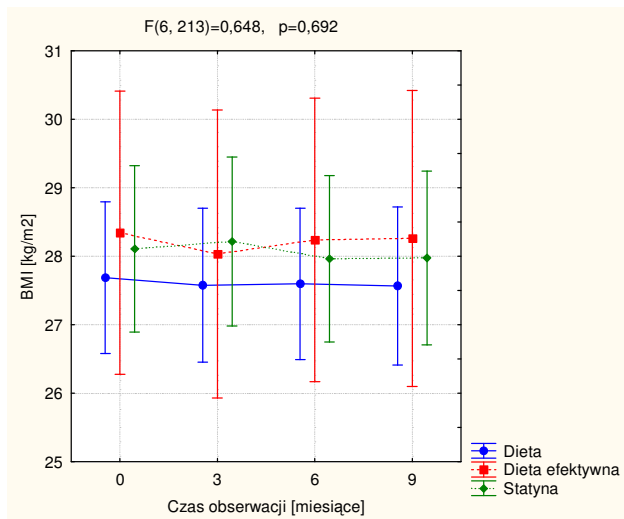
Analiza wariancji dla układu z powtarzonymi pomiarami cholesterolu całkowitego wykazała istotny ($P<0,001$) efekt interakcji wizyta*grupa. Wyjściowa wartość stężenia cholesterolu całkowitego w grupie diety efektywnej nie była w sposób istotny statystycznie niższa od odpowiednich wartości dla pozostałych grup (analiza post-hoc dla porównania z grupą dieta i statyna odpowiednio $p=0,143$ i $p=0,146$). (Rysunek 15)

Przedstawione na wykresach (Rysunek 16, Rysunek 17, Rysunek 18) zmienne antropometryczne miały rozkład normalny wartości. Wydzielone w opisany powyżej sposób grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wartości średniej masy ciała (Rysunek 16), BMI (Rysunek 17) oraz obwodu pasa (Rysunek 18) w momencie rozpoczęcia obserwacji.

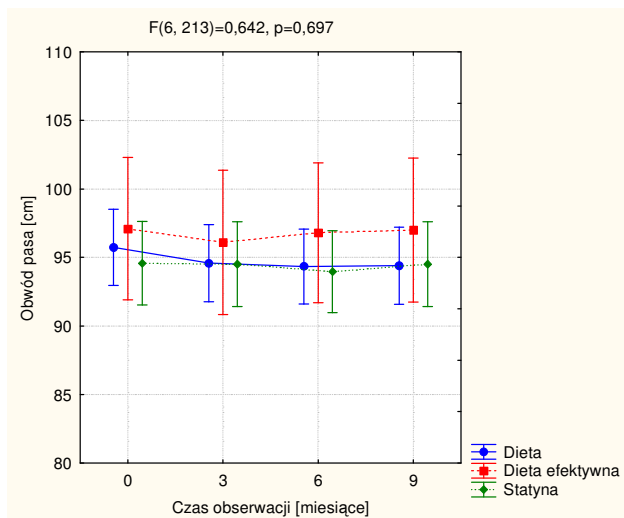
Nie obserwowano ponadto istotnych statystycznie różnic w opisywanych parametrach w trakcie trwania obserwacji.



Rysunek 16 Zmiany masy ciała w poszczególnych grupach w trakcie obserwacji



Rysunek 17 Zmiany BMI w poszczególnych grupach w trakcie obserwacji



Rysunek 18 Zmiany obwodu pasa w poszczególnych grupach w trakcie obserwacji

4.2. Analiza zasadnicza

4.2.1. Porównanie grup w momencie rekrutacji pacjentów.

Randomizacja pacjentów do ramion badania – jak to opisano uprzednio – odbywała się w oparciu o wartości cholesterolu całkowitego ocenionego w trakcie wizyty drugiej tj. po 3 miesiącach stosowania zalecanej diety. W tej części analizy porównywano zarówno wielkości średnie charakteryzujące tylko dwie z wyodrębnionych podgrup, tj. dieta i statyna, w momencie rozpoczęcia obserwacji jak i zmiany stężenia cholesterolu i jego frakcji, glukozy oraz wielkości opisujących strukturę i funkcję układu sercowo-naczyniowego stwierdzane w tych podgrupach po 3 i 9 miesiącach od rozpoczęcia badania. W momencie rekrutacji do badania wyodrębnione podgrupy nie różniły się w sposób istotny statystycznie co wieku, masy ciała, wzrostu i obwodu pasa jak również wyliczonego wskaźnika masy ciała. (Tabela VI)

Tabela VI Porównanie parametrów antropometrycznych badanych grup na wizycie pierwszej

	Dieta			Statyna			poziom p
	Średnia	Odch. std.	Liczba badanych	Średnia	Odch. std.	Liczba badanych	
Parametry antropometryczne							
Wiek [lata]	46,0	9,1	35	48,7	7,4	29	0,363
Masa [kg]	87,3	10,0	35	86,6	11,9	29	0,731
Wzrost [m]	1,78	0,05	35	1,75	0,05	29	0,093
Pas [cm]	96	8,4	35	95	8,8	29	0,553
BMI [kg/m ²]	27,7	3,1	35	28,1	3,6	29	0,349

Według przyjętych założeń stężenie cholesterolu całkowitego w trakcie wizyty drugiej przekraczało 200 mg%. Porównanie wartości średnich elementów lipidogramu w wybranych podgrupach przed rozpoczęciem 3-miesięcznego okresu diety nie wykazało istotnych różnic międzygrupowych. Nie stwierdzono także różnicy w stężeniu glukozy na czczo.(Tabela VII)

Tabela VII Porównanie parametrów biochemicznych badanych grup na wizycie pierwszej

	Dieta			Statyna			poziom p
	Średnia	Odch. std.	Liczba badanych	Średnia	Odch. std.	Liczba badanych	
Oznaczenia biochemiczne							
Tchol [mg/dl]	250	35,0	35	251	33,6	29	0,919
LDL [mg/dl]	160	29,5	35	153	28,4	29	0,263
HDL [mg/dl]	55	12,9	34	53	13,6	29	0,639
TG [mg/dl]	187	96,4	35	224	128,8	29	0,302
Glikemia [mg/dl]	97	9,2	35	97	9,4	29	0,681

Ciśnienie tętnicze, oceniane przy pomocy tradycyjnej metody pomiaru sfigmomanometrem ręciowym, u wszystkich pacjentów w momencie rozpoczęcia obserwacji nie przekraczało wartości 140/90 mmHg. Także wartości średnie ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca w obu podgrupach nie różniły się w sposób istotny statystycznie.

Analiza zmiennych określonych na podstawie całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca wykazała porównywalne wartości średnie ciśnienia krwi i częstości akcji serca w okresie całej doby oraz aktywności dziennej.

W okresie spoczynku nocnego obie podgrupy miały zbliżoną wartość średnią skurczowego ciśnienia krwi i częstości akcji serca. W podgrupie osób, które w późniejszym okresie otrzymywały statynę rozkurczowe ciśnienie krwi było istotnie wyższe w porównaniu do osób pozostających w trakcie obserwacji na diecie. (Tabela VIII) W przypadku profilu dobowego jednego pacjenta możliwy do interpretacji był tylko okres dnia, stąd mniejsza o jeden liczba pomiarów zarówno dla całej doby jak i okresu nocy w podgrupie dieta.

Tabela VIII Porównanie wysokości ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca mierzonych konwencjonalnie oraz w pomiarze 24-godzinnym badanych grup na wizycie pierwszej

	Dieta		Statyna				
	Średnia	Odch. std.	Liczba badanych	Średnia	Odch. std.	Liczba badanych	poziom p
Pomiar konwencjonalny							
SAP [mmHg]	130,9	6,9	35	129,4	7,5	29	0,509
DAP [mmHg]	80,6	6,9	35	82,6	6,1	29	0,205
HR [1/min]	71,8	10,1	35	76,4	12,1	29	0,173
24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego							
okres całej doby							
SAP_24 [mmHg]	126,5	9,2	34	128,4	8,6	29	0,334
DAP_24	79,6	7,2	34	82,2	6,2	29	0,090
HR_24[1/min]	73,4	9,2	34	76,3	9,7	29	0,374
Okres dnia							
SBPd [mmHg]	134,0	9,6	35	134,8	9,3	29	0,666
DBPd [mmHg]	85,5	8,3	35	87,6	7,1	29	0,296
HRd [1/min]	78,4	11,1	35	81,6	11,5	29	0,381
Okres nocy							
SBPn [mmHg]	110,5	11,4	34	114,4	12,0	29	0,190
DBPn [mmHg]	66,5	8,2	34	71,8	9,4	29	0,024
HRn [1/min]	62,5	8,4	34	64,8	8,0	29	0,338

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego przeprowadzona na podstawie algorytmu SCORE nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy podgrupami. Wielkość ryzyka szacowanego dla podgrupy osób pozostających w dalszym okresie obserwacji na diecie oraz otrzymujących statynę wynosiła odpowiednio 4,3%±4,1 i 4,4%±3,1, p =0,49.

Badane podgrupy nie różniły się istotnie ($p=0,35$) co do wartości średniej prędkości fali tętna. Wartości średnie określone dla podgrup dieta i statyna wynosiły odpowiednio $10,2\pm 1,3$ oraz $10,6\pm 1,3$ m/s.

Tabela IX Porównanie parametrów opisujących funkcję lewej komory serca badanych grup na wizycie pierwszej

	Dieta			Statyna			poziom p
	Średnia	Odch. std.	Liczba badanych	Średnia	Odch. std.	Liczba badanych	
Morfologia i funkcja lewej komory serca							
LVDD [cm]	4,9	0,4	26	4,7	0,5	26	0,148
PW [cm]	1,0	0,2	26	1,0	0,1	26	0,993
IVS [cm]	1,1	0,1	26	1,1	0,1	26	0,770
LVM [g]	223,3	39,2	26	213,6	40,7	26	0,319
LVMI [g/m ²]	109,6	19,2	26	106,0	15,7	26	0,272
E [m/s]	0,66	0,14	31	0,61	0,13	29	0,160
A [m/s]	0,54	0,12	31	0,59	0,12	29	0,137
DCT [ms]	189	45	31	197	49	29	0,473
E/A	1,26	0,36	31	1,05	0,26	29	0,017

Analiza cech opisujących funkcję rozkurczową lewej komory serca wykazała istotnie ($p=0,017$; test M-W) niższą – ale mieszczącą się w przedziale wartości prawidłowych - wartość wskaźnika E/A w podgrupie statyna. Z powodów technicznych ocena struktury i funkcji lewej komory serca nie została przeprowadzona u wszystkich osób. Tabela IX przedstawia rzeczywiste liczebności podgrup odnośnie poszczególnych zmiennych. Pomiaru grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek na wszystkich zarejestrowanych w czasie obserwacji obrazach dokonano, używając specjalistycznego programu komputerowego, po zakończeniu badania.

Tabela X Porównanie IMT badanych grup na wizycie pierwszej

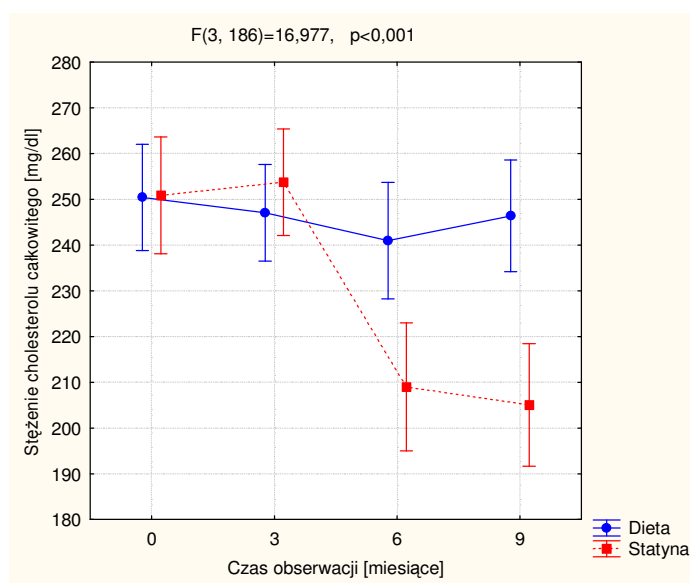
	Dieta			Statyna			poziom p
	Średnia	Odch. std.	Liczba badanych	Średnia	Odch. std.	Liczba badanych	
IMT [mm]							
L – CCA	0,380	0,146	34	0,462	0,124	29	0,011
R - CCA	0,348	0,117	34	0,409	0,099	29	0,040
średnia	0,355	0,112	34	0,420	0,079	29	0,019
maksymalna	0,411	0,133	34	0,488	0,090	29	0,008

Analiza retrospektywna ujawniła, że w momencie rozpoczęcia obserwacji obie opisywane podgrupy różniły się grubością kompleksu błona środkowa-śródbłonek zarówno w lewej jak i prawej tętnicy szyjnej wspólnej. Wykazano również istotne różnice między grupowe pomiędzy wartościami średnimi i maksymalnymi IMT określanymi łącznie dla obu tętnic i dwóch projekcji. (Tabela X) Pośród badanych osób tylko u jednej z grupy dieta nie było możliwe określenie grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek.

4.2.2. Zmiany badanych wielkości w trakcie obserwacji

Cholesterol całkowity

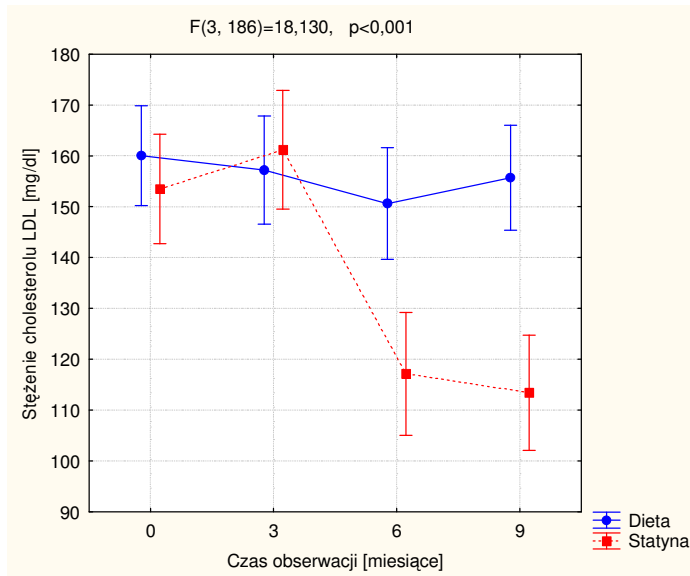
W grupie osób leczonych statyną obserwowano istotnie mniejsze wartości stężenia cholesterolu całkowitego w porównaniu do grupy osób pozostających na diecie zarówno po 3 jak i 6 miesiącach stosowania statyny. Wyznaczona w analizie post-hoc istotność statystyczna wynosiła $p=0,031$ i $p=0,006$ odpowiednio dla porównania po 3 i 6 miesiącach. Redukcje względne w odniesieniu do wartości z początku terapii wynosiły odpowiednio 17,6% i 19,6%. (Rysunek 19)



Rysunek 19 Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego w trakcie 9-miesięcznej obserwacji

Cholesterol LDL

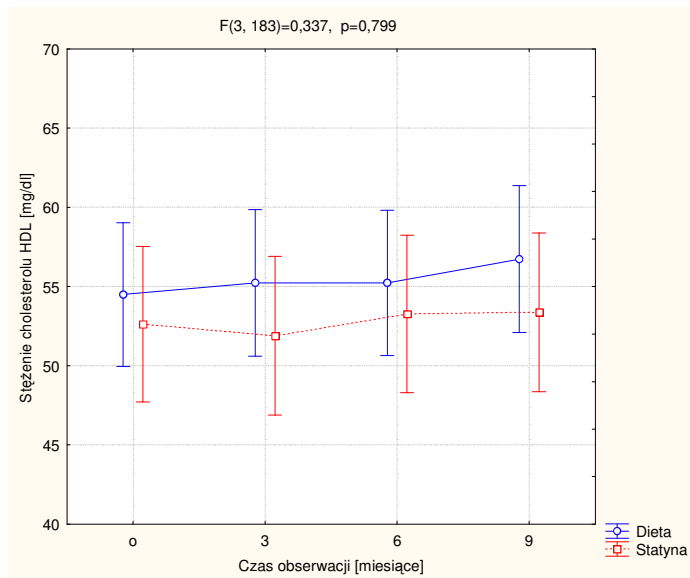
Stężenie cholesterolu frakcji LDL po 3 i po 6 miesiącach leczenia było istotnie mniejsze u osób przyjmujących statynę w porównaniu do grupy kontynuującej dietę ubogotłuszczową. Analiza post-hoc wykazała istotność statystyczną wynoszącą $p=0,01$ po 3 i $p=0,001$ po 6 miesiącach obserwacji. W grupie leczonej statyną redukcje poziomu LDL względem początku terapii wynosiły 27,3% i 29,8% dla wartości ocenionych odpowiednio po 3 i 6 miesiącach przyjmowania leku. (Rysunek 20)



Rysunek 20 Zmiany stężenia cholesterolu LDL w trakcie 9-miesięcznej obserwacji

Cholesterol HDL

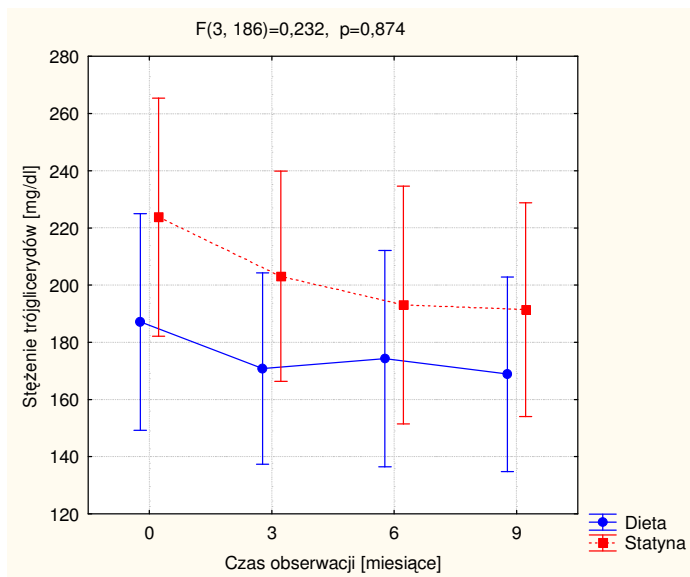
Na wykresie (Rysunek 21) przedstawiono zmiany stężenia cholesterolu frakcji HDL zarówno u badanych mężczyzn, którzy stosowali statynę jak i u tych, którzy pozostawali przez cały okres na diecie hipolipemicznej. Nie stwierdzono istotnych różnic badanego parametru pomiędzy grupami w czasie kolejnych wizyt.



Rysunek 21 Zmiany stężenia cholesterolu HDL w trakcie 9-miesięcznej obserwacji

Triglicerydy

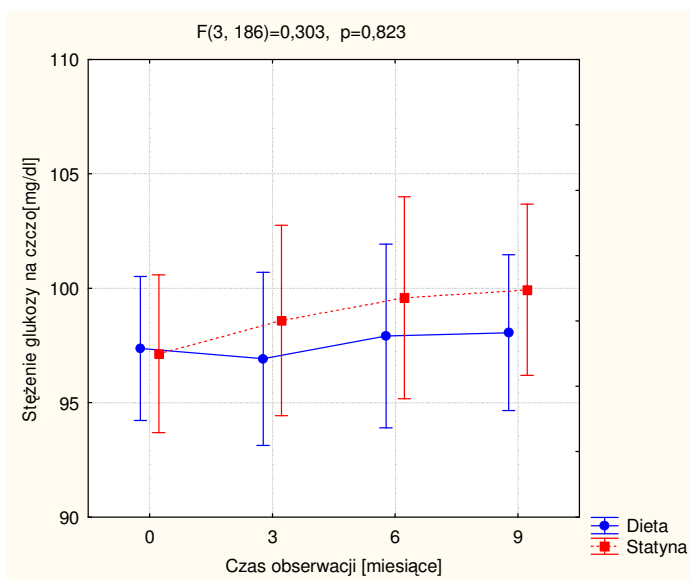
Analizując zmiany stężenia triglicerydów w obydwu grupach nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian wśród osób z grupy dieta jak również - z grupy statyna. Rysunek 22 przedstawia obserwowane stężenia triglicerydów w badanych podgrupach.



Rysunek 22 Zmiany stężenia triglicerydów w trakcie 9-miesięcznej obserwacji

Stężenie glukozy na czczo

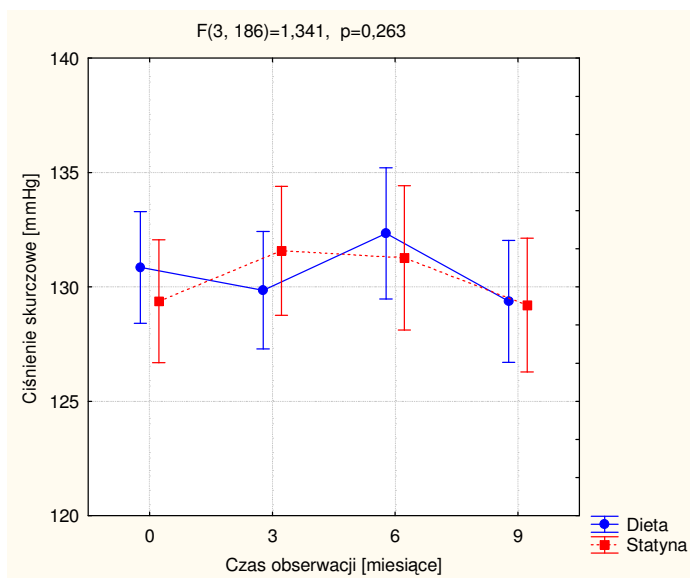
W obu podgrupach poziomy glikemii na czczo nie ulegały istotnym statystycznie zmianom podczas kolejnych etapów badania. (Rysunek 23)



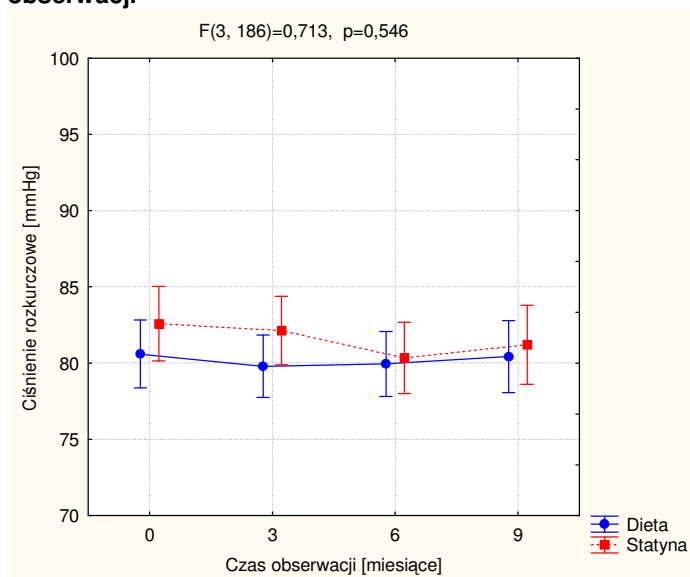
Rysunek 23 Zmiany stężenia glukozy na czczo w trakcie 9-miesięcznej obserwacji

Wartości ciśnienia tętniczego

Wartości zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego metodą konwencjonalną nie wykazywały istotnych zmian w trakcie obserwacji. (Rysunek 24, Rysunek 25)

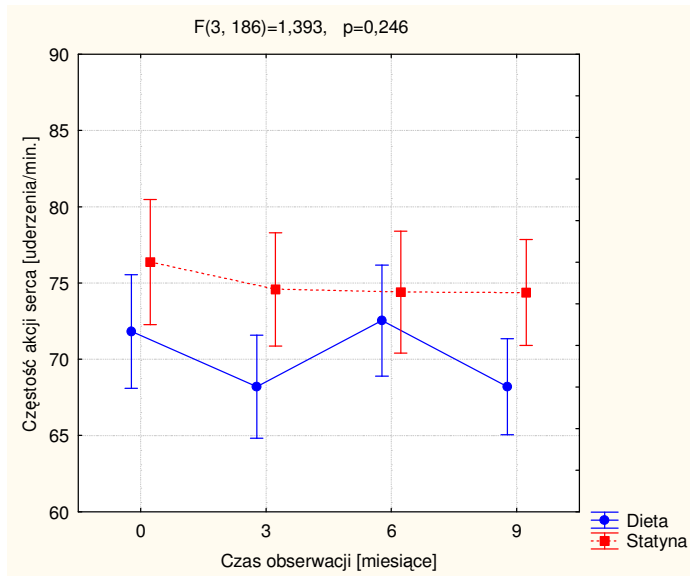


Rysunek 24 Zmiany SAP w pomiarze konwencjonalnym w trakcie 9-miesięcznej obserwacji



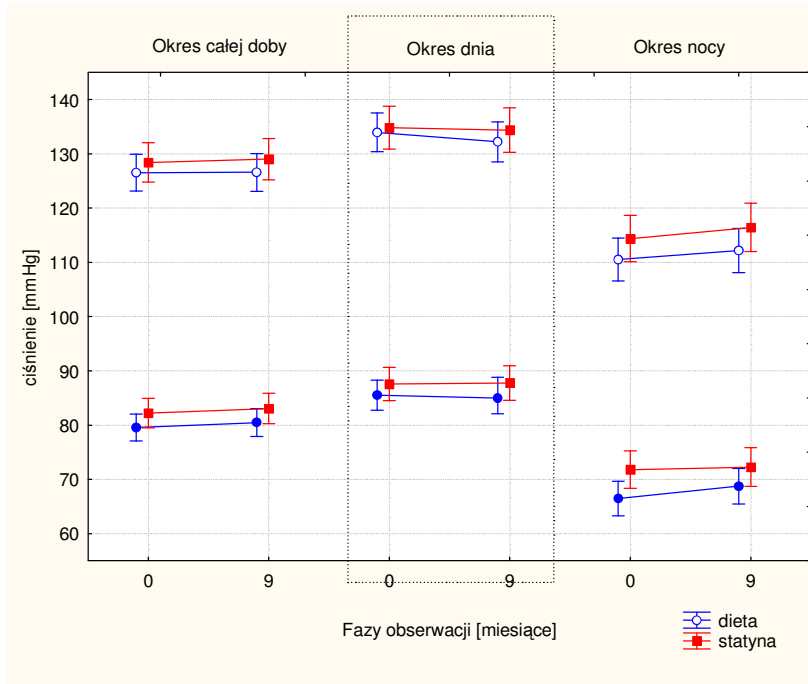
Rysunek 25 Zmiany DAP w pomiarze konwencjonalnym w trakcie 9-miesięcznej obserwacji

Porównanie częstości akcji serca w czasie wizyt kontrolnych wśród badanych mężczyzn w obu analizowanych podgrupach nie wykazało istotnych statystycznie różnic w żadnej z nich w kolejnych punktach obserwacji. (Rysunek 26)

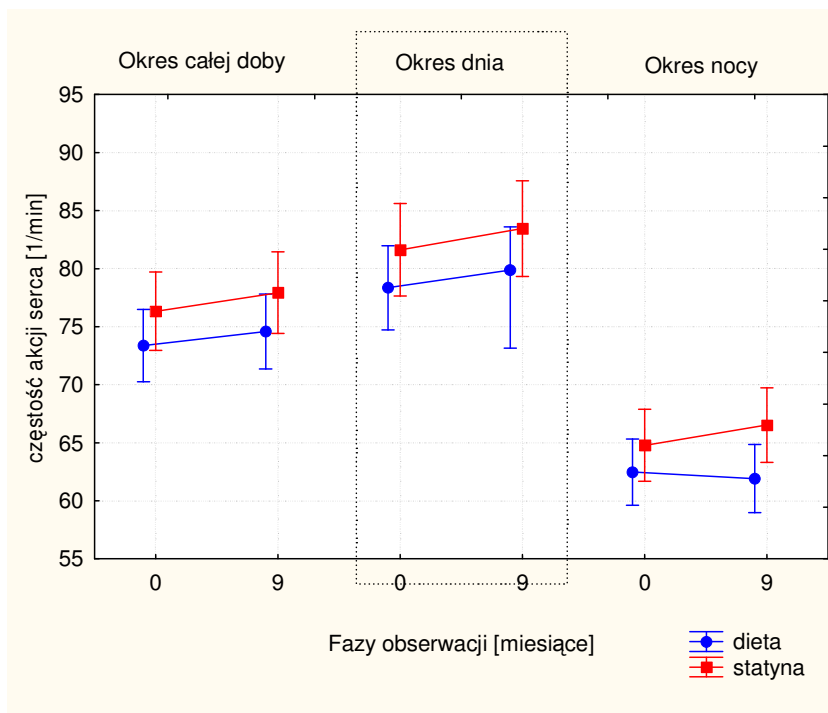


Rysunek 26 Zmiany HR w trakcie 9-miesięcznej obserwacji

Kwalifikacja ochotników do badania oparta była na wartościach ciśnienia tętniczego uzyskanych w pomiarze konwencjonalnym w trakcie wizyty w gabinecie lekarskim. W żadnej z badanych grup nie obserwowano istotnych statystycznie zmian wysokości ciśnienia tętniczego skurczowego, rozkurczowego oraz częstości akcji serca stwierdzonych w pomiarze całodobowym na początku i na końcu obserwacji.



Rysunek 27 Zmiany ciśnienia krwi stwierdzone podczas 24-godzinnego pomiaru w trakcie 9-miesięcznej obserwacji

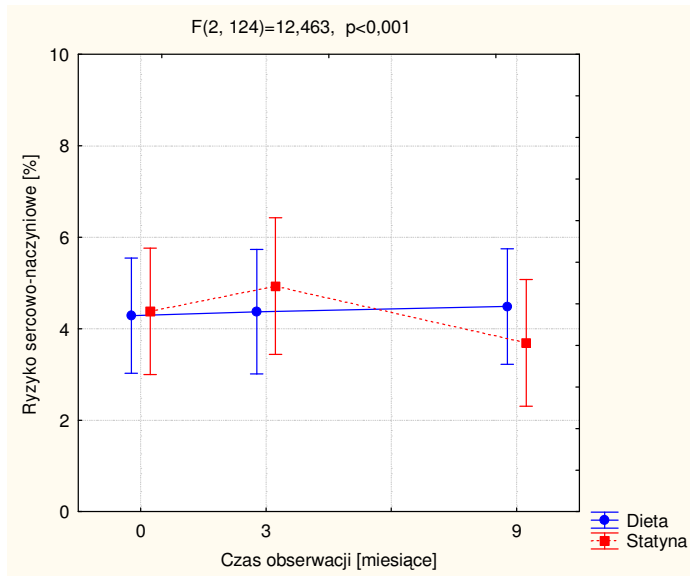


Rysunek 28 Zmiany częstości akcji serca stwierdzone podczas 24-godzinnego pomiaru w trakcie 9-miesięcznej obserwacji

Rysunek 27 przedstawia zmiany skurczowego (część górna wykresu) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (część dolna), odpowiednio dla okresu całej doby, dnia i nocy. Rysunek 28 obrazuje zaś zmiany akcji serca w badanych podgrupach dla tych samych przedziałów czasowych.

Globalne ryzyko sercowo-naczyniowe według algorytmu HEARTSCORE

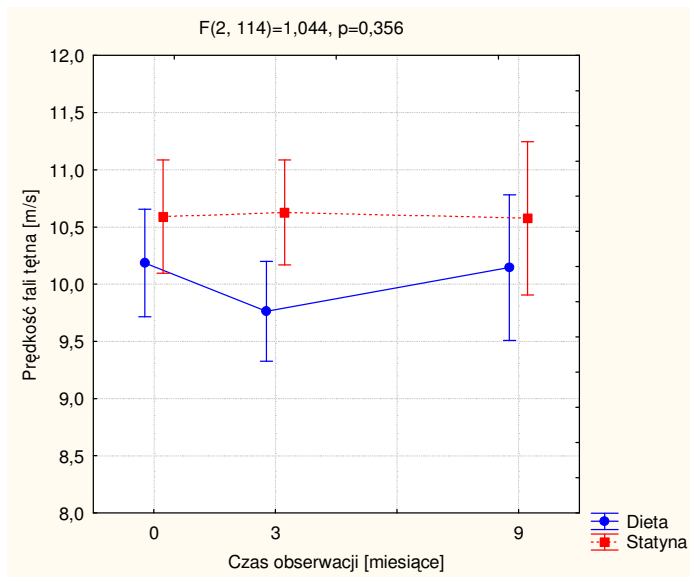
Porównanie określanego wg programu HEARTSCORE 10-letniego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych dla wyróżnionych podgrup wykazało istotnie różny charakter zmian tej wartości w czasie obserwacji. (Rysunek 29) W analizie post-hoc wykazano istotne statystyczne ($p < 0,001$) obniżenie wartości SCORE w grupie leczonej statyną związane z 6-miesięcznym okresem stosowania leku. W grupie diety poziom ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia nie uległ istotnej zmianie.



Rysunek 29 Zmiany ryzyka sercowo-naczyniowego wg algorytmu HEARTSCORE podczas 9-miesięcznej obserwacji

Prędkość fali tętna

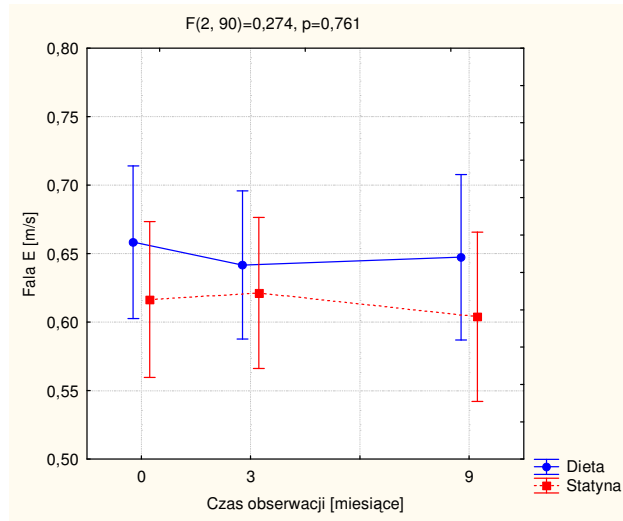
Wykres poniżej przedstawia zmiany prędkości fali tętna w podgrupach dieta oraz statyna. Przeprowadzona analiza wyników nie wykazała istotnych różnic prędkości fali tętna w żadnej z badanych grup podczas poszczególnych etapów badania. (Rysunek 30)



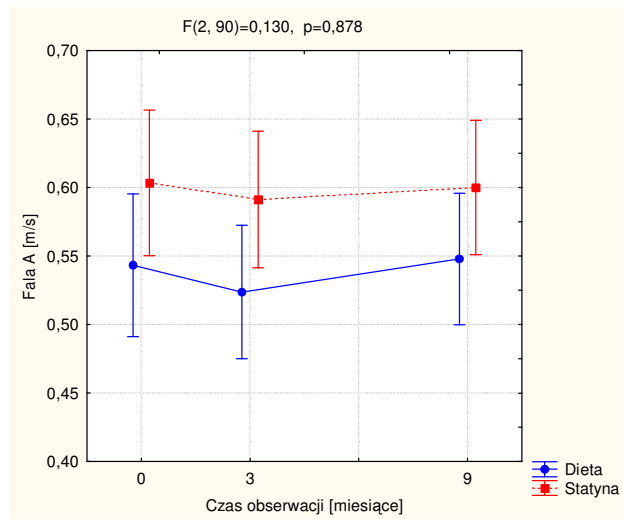
Rysunek 30 Zmiany PWV w czasie 9-miesięcznej obserwacji

Funkcja rozkurczowa lewej komory serca

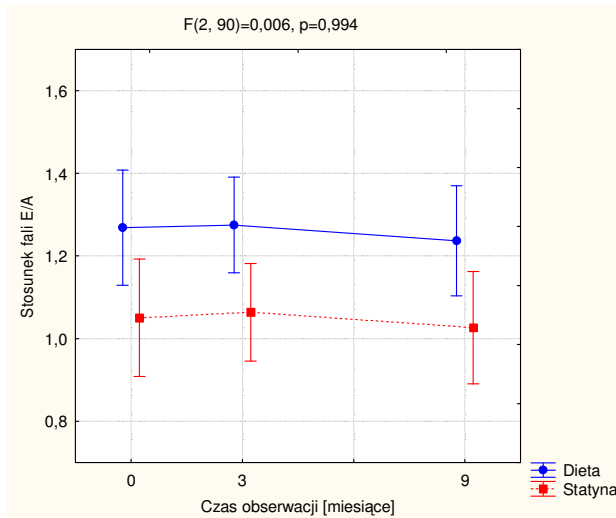
Zamieszczone poniżej wykresy obrazują zmiany parametrów opisujących czynność rozkurczową lewej komory serca. W grupie dieta żadna z badanych zmiennych nie zmieniała się w sposób istotny podczas kolejnych etapów badania. Również w grupie osób leczonych statyną nie zaobserwowano istotnych różnic wymienionych parametrów w czasie 9-ciu miesięcy.



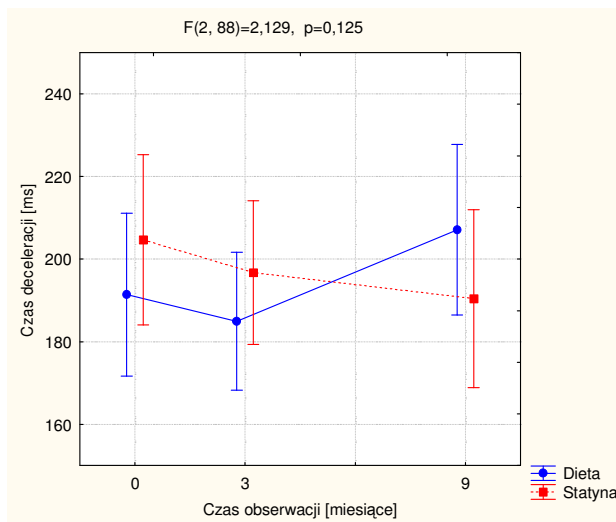
Rysunek 31 Zmiany prędkości fali E w czasie 9-miesięcznej obserwacji



Rysunek 32 Zmiany prędkości fali A w czasie 9-miesięcznej obserwacji



Rysunek 33 Zmiany stosunku fali E/A podczas 9-miesięcznej obserwacji

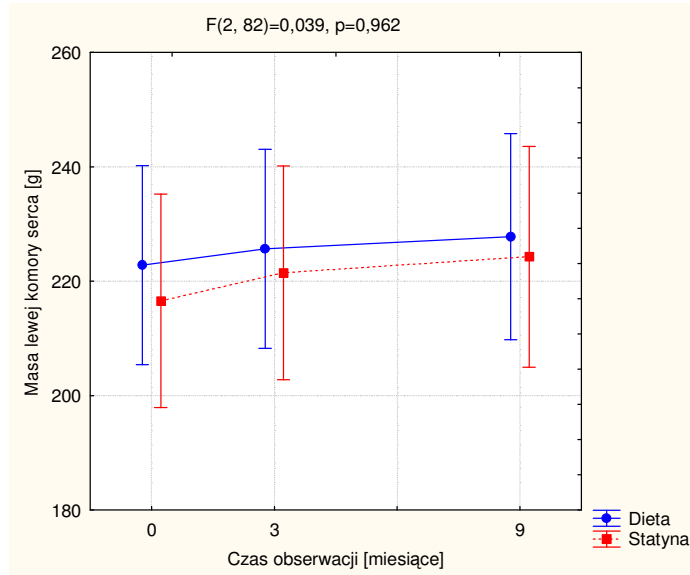


Rysunek 34 Zmiany czasu deceleracji fali E podczas 9-miesięcznej obserwacji

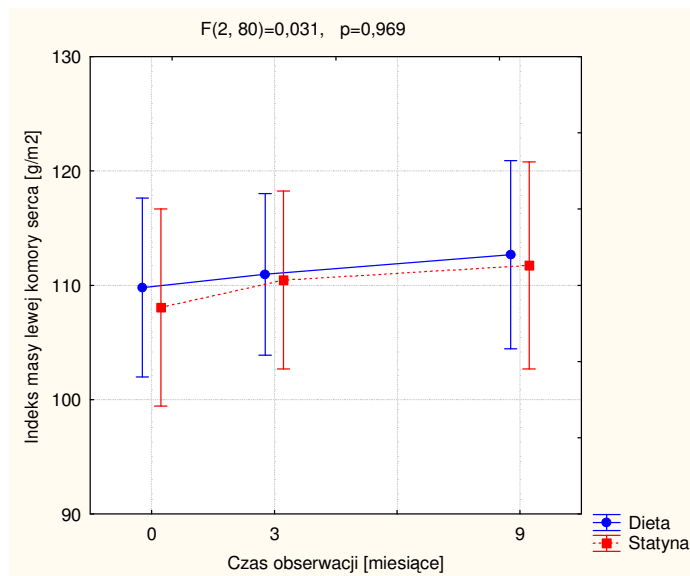
Masa lewej komory serca

Masa lewej komory serca oceniana na podstawie echokardiografii dwuwymiarowej w czasie kolejnych wizyt kontrolnych w żadnej z analizowanych grup nie zmieniała się w sposób istotny statystycznie. (Rysunek 35)

Porównanie indeksu masy lewej komory w grupie dieta pomiędzy poszczególnymi punktami obserwacji nie wykazało statystycznie istotnych różnic. Podobne dane uzyskano dla grupy statyna. Rysunek 36 przedstawia te wyniki.



Rysunek 35 Zmiany masy lewej komory serca podczas 9-miesięcznej obserwacji

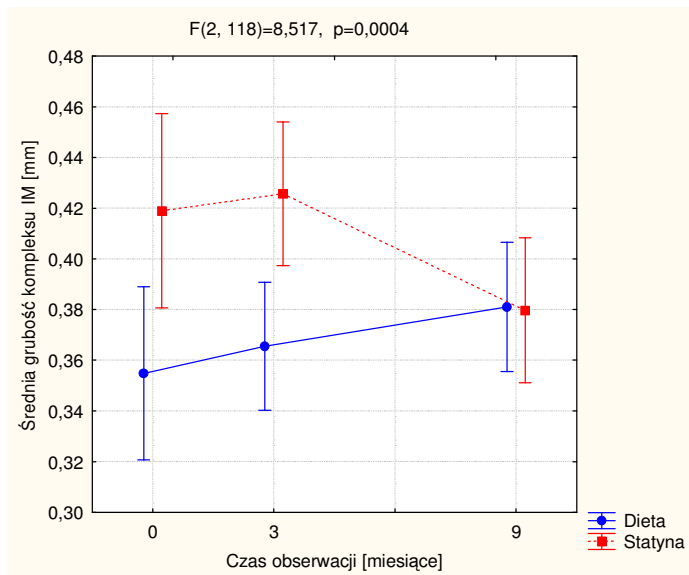


Rysunek 36 Zmiany indeksu masy lewej komory serca podczas 9-miesięcznej obserwacji

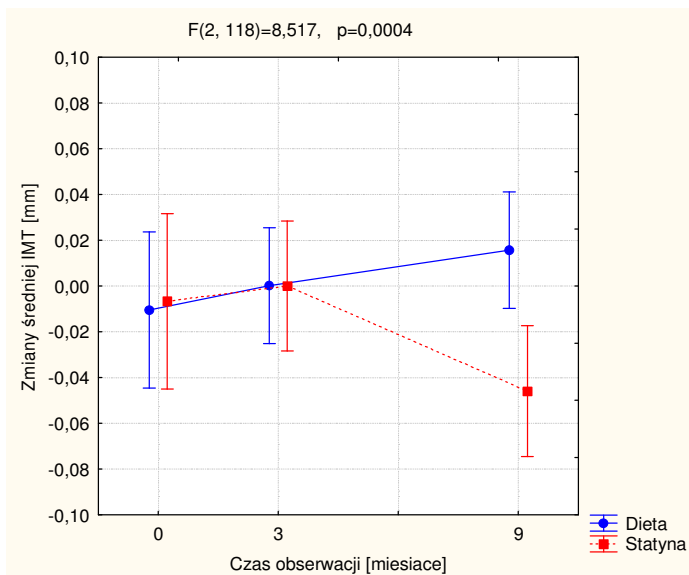
Kompleks błona środkowa-śródbłonek

Przedstawione analizy dotyczą oceny grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek na podstawie wartości średniej oraz maksymalnej z pomiarów w obu tętnicach szyjnych wspólnych w dwóch projekcjach w wyróżnionych podgrupach mężczyzn leczonych statyną i pozostających na diecie ubogiej w lipidy.

Wartość średnia z pomiarów IMT w podgrupie statyna zmieniała się w trakcie badania w sposób istotnie różny (interakcja $P < 0,001$) od obserwowanego w podgrupie dieta. (Rysunek 37)



Rysunek 37 Zmiany średniej grubości kompleksu IM w trakcie 9-ciomiesięcznej obserwacji



Rysunek 38 Skorygowane zmiany średniej grubości kompleksu IM w trakcie 9-miesięcznej obserwacji

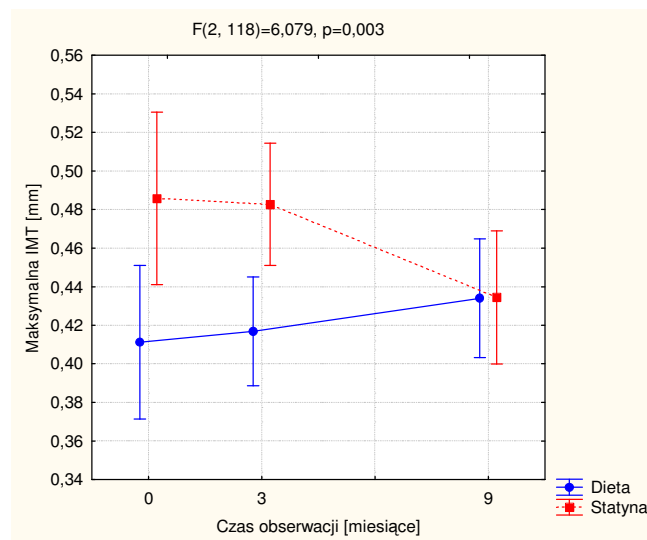
Ze względu na omówione wcześniej różnice grubości kompleksu IM w badanych podgrupach w momencie rozpoczęcia rekrutacji, przedmiotem dalszej analizy były wielkości zmian stwierdzanych pomiędzy kolejnymi punktami obserwacji. Za wartość odniesienia przyjęto grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek zmierzoną w czasie wizyty drugiej, tj. w momencie randomizacji do podgrup dieta i statyna.

Zarówno w podgrupie dieta jak i statyna początkowy okres stosowania diety ubogotłuszczowej nie wiązał się z istotną zmianą grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek. (Rysunek 38) W podgrupie mężczyzn kontynuujących dietę hipolipemiczną w ciągu dalszych 6 miesięcy grubość kompleksu IM zwiększyła się o 0,016 mm, a w porównaniu do wartości wyjściowej o 0,026 mm. Zmiana obserwowana w ciągu 9 miesięcy była istotna statycznie ($p=0,028$).

Natomiast w podgrupie statyna po 6 miesięcznej terapii statyną stwierdzono redukcję średniej grubości kompleksu IM o 0,046 mm w porównaniu do wartości zmierzonej po wstępnym okresie diety ($p<0,001$). (Rysunek 38)

Na podstawie przeprowadzonych analiz można zatem wnosić, że u badanych mężczyzn leczenie statyną przez 6 miesięcy prowadzi do redukcji IMT o 0,062 mm.

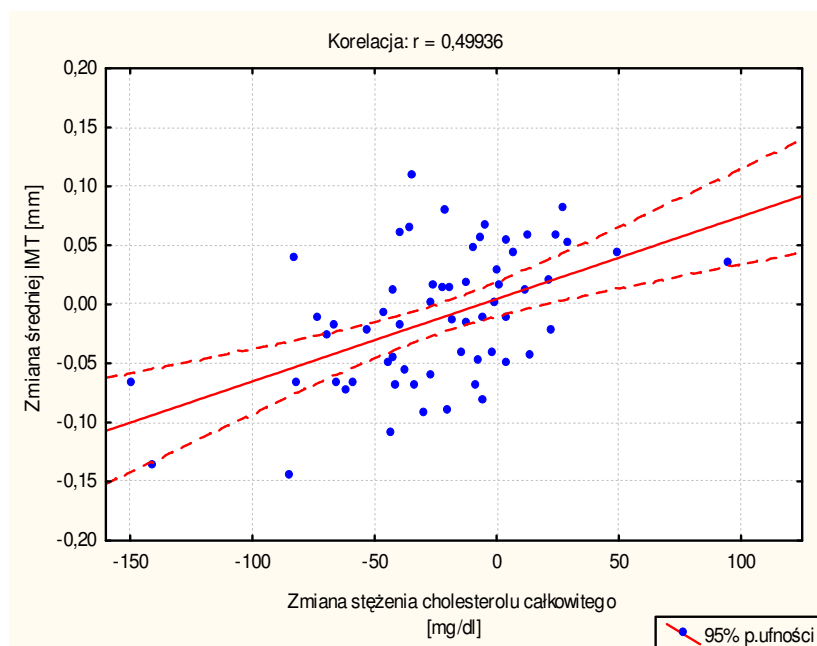
Analogiczny charakter zmian IMT w badanych podgrupach wykazano w przypadku, gdy do opisu grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek wykorzystana była maksymalna wartość pomiarowa. (Rysunek 39)



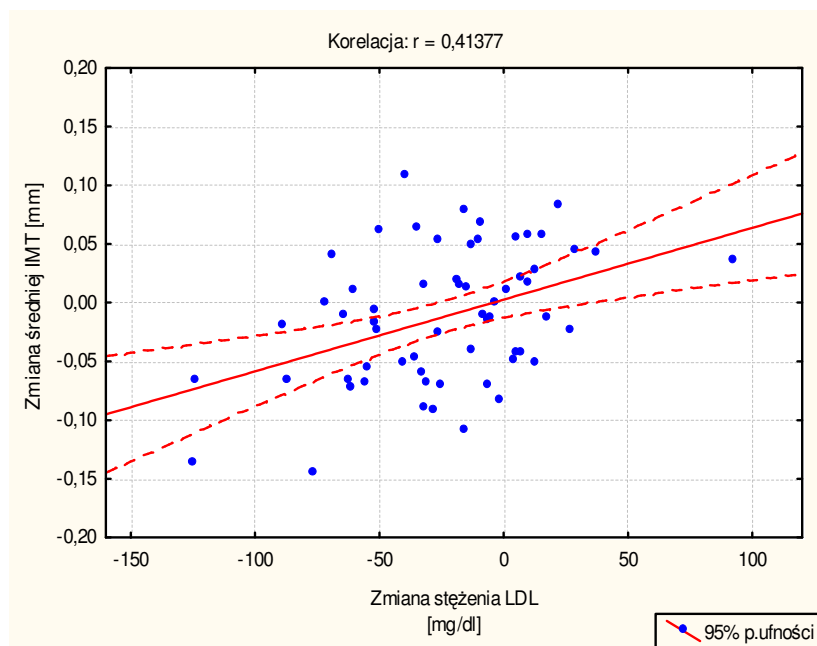
Rysunek 39 Zmiany maksymalnej grubości kompleksu IM w trakcie 9-miesięcznej obserwacji

4.2.3. Wpływ redukcji cholesterolu na układ sercowo-naczyniowy

Jak uprzednio wykazano, spośród wielkości opisujących układ sercowo-naczyniowy jedynie wielkość IMT ulegała istotnym statystycznie zmianom w trakcie obserwacji. W związku z powyższym analizie poddano jedynie zależność pomiędzy redukcją poziomu cholesterolu całkowitego a zmianą grubości kompleksu IM.

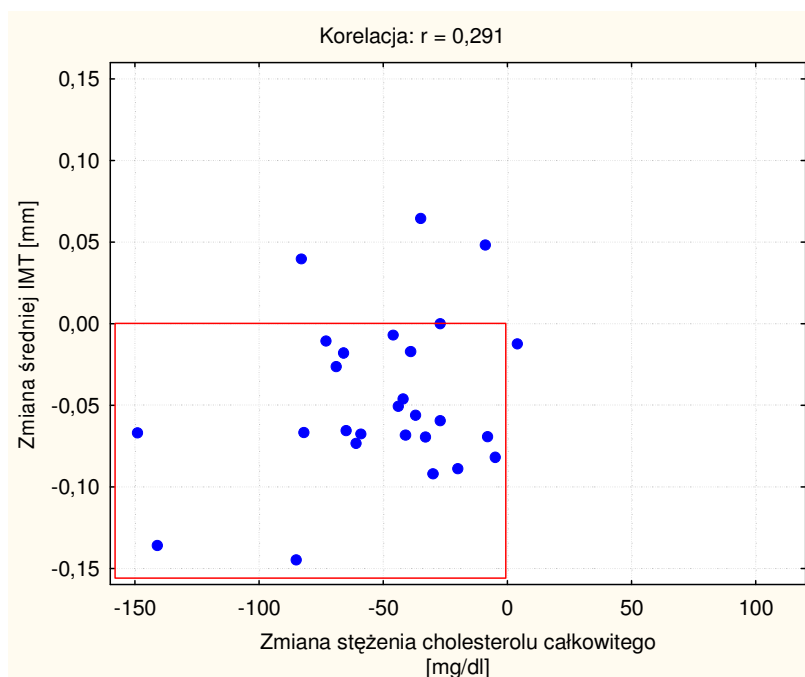


Rysunek 40 Zależność zmian IMT od zmian stężenia cholesterolu całkowitego

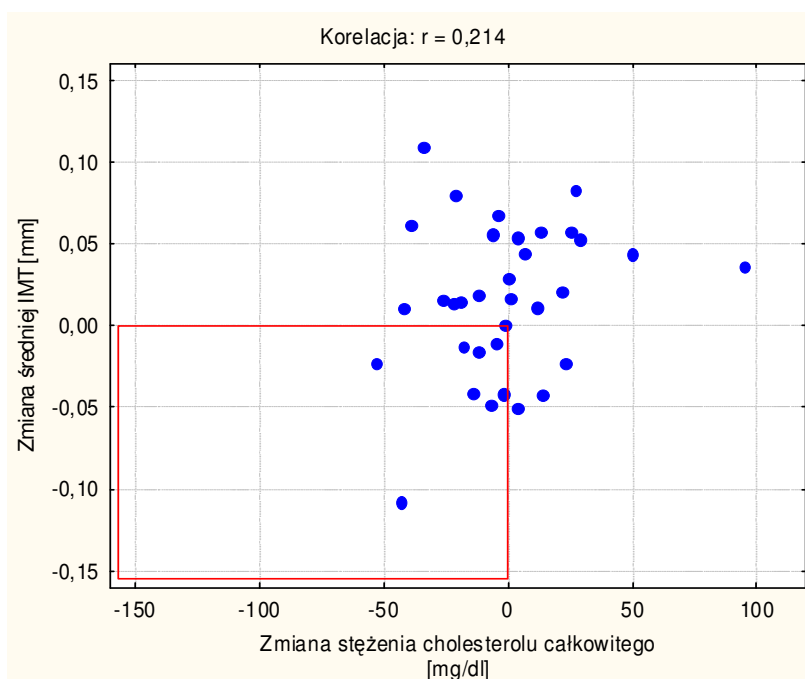


Rysunek 41 Zależność zmian IMT od zmian stężenia cholesterolu frakcji LDL

Uwzględniając zmiany w obu podgrupach łącznie stwierdzono istotnie statystyczny związek ($r=0,499$, $p<0,001$) pomiędzy redukcją stężenia cholesterolu całkowitego a zmniejszeniem IMT. Analiza zależności pomiędzy wielkością redukcji cholesterolu frakcji LDL a zmianą IMT była również istotna statystycznie ($r=0,414$, $p<0,001$).



Rysunek 42 Zależność zmian IMT od zmian stężenia cholesterolu całkowitego w grupie statyna



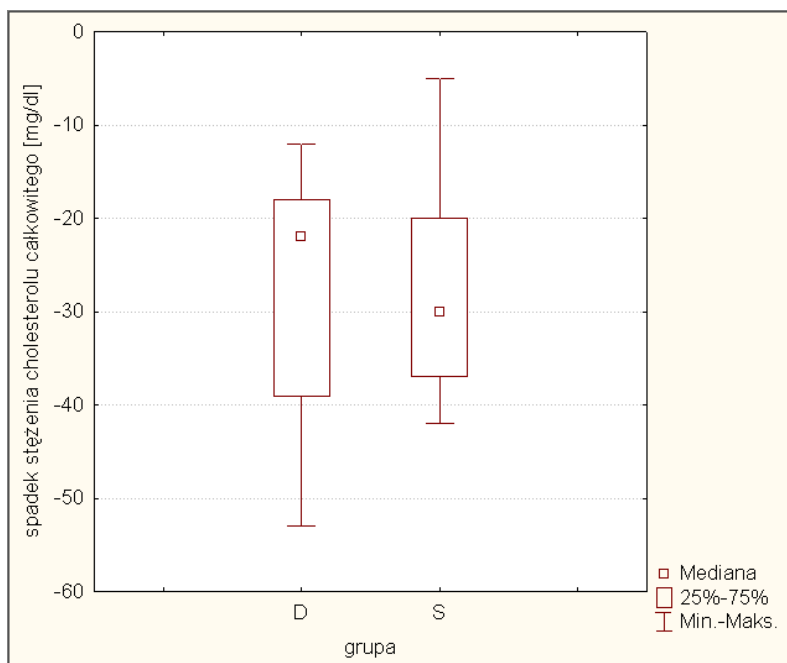
Rysunek 43 Zależność zmian IMT od zmian stężenia cholesterolu całkowitego w grupie dieta

W podgrupie statyna (Rysunek 42) u wszystkich badanych z wyjątkiem jednego obserwowano różnego stopnia redukcję stężenia cholesterolu całkowitego, z czego u 24 z 29 (83%) badanych osób stwierdzono zmniejszenie grubości kompleksu błona śródkowa-śródbłonek.

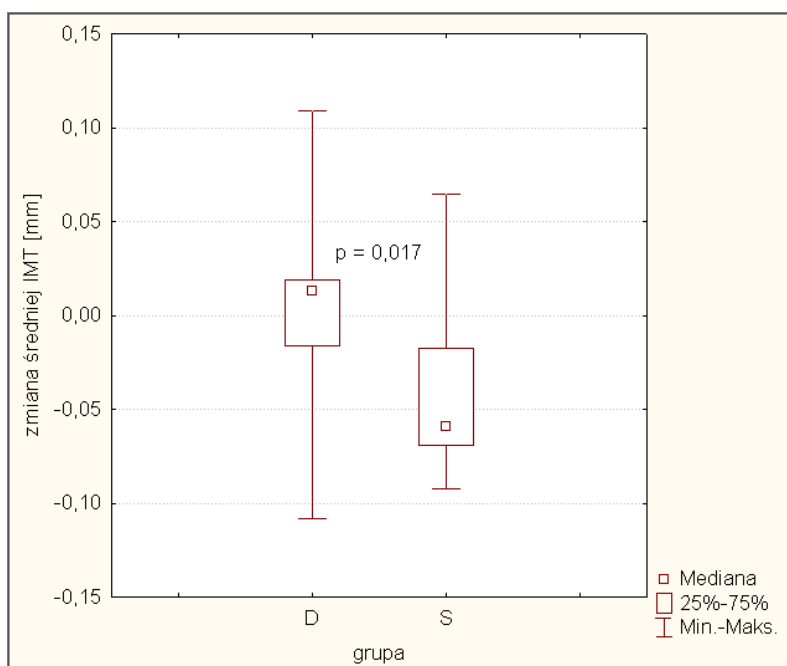
W grupie osób pozostających wyłącznie na diecie spadek poziomu cholesterolu jak i redukcję IMT obserwowano u 7 z 34 (20,5%) badanych osób. (Rysunek 43) Analiza zależności pomiędzy zmianami stężenia cholesterolu i IMT przeprowadzona oddzielnie dla każdej z badanych grup nie okazała się istotna statystycznie.

Wielkość redukcji IMT w podgrupach o porównywalnych zmianach cholesterolu całkowitego

W grupach osób leczonych statyną i pozostających wyłącznie na diecie wydzielono podgrupy (oznaczone odpowiednio S i D) w taki sposób, aby oceniony weń spadek cholesterolu całkowitego w czasie obserwacji był porównywalny. Ponieważ wielkości spadku cholesterolu były znacznie większe w grupie otrzymującej leczenie możliwe było wydzielenie jedynie 13-osobowych podgrup (Rysunek 44).



Rysunek 44 Charakterystyka zmian cholesterolu w opisanych podgrupach



Rysunek 45 Porównanie redukcji IMT w opisanych podgrupach

Porównanie wielkości redukcji IMT w opisanych uprzednio podgrupach wykazało istotną statystycznie różnicę w wielkości efektu ($p=0,017$).

5. DYSKUSJA

Stymulacją rozwoju kardiologii jest m.in. fakt, że choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę zgonów w krajach wysoko rozwiniętych. Znaczącym osiągnięciem medycyny XX wieku jest ogromny postęp zarówno w ich diagnostyce jak i leczeniu. Wiele uwagi poświęca się obecnie roli, jaką odgrywa właściwa profilaktyka, będąca podstawową metodą obniżenia zapadalności i śmiertelności w następstwie powikłań chorób układu krążenia. Dostępne obecnie nieinwazyjne metody diagnostyczne pozwalają na określenie wielu wykładników nieprawidłowej funkcji układu sercowo-naczyniowego. Ciągłe poszukuje się jednak wskaźników, które jeszcze skuteczniej pozwolą przewidywać wystąpienie chorób układu krążenia. Wykazano, że grubość kompleksu błona śródkowa-śródbłonek tętnicy szyjnej umożliwia określenie ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego^{62,79,87,144}. Wiele badań wskazuje na skuteczność statyn w powstrzymaniu rozwoju wszystkich faz miażdżycy. Inhibitory reduktazy HMG-CoA to jedna z najszybciej rozwijających się obecnie grup leków. Część autorów uważa, że to "aspiryna naszego stulecia". Wiedza o ich korzystnym wpływie na stężenie lipidów surowicy jest ugruntowana od wielu lat.¹⁰⁷⁻¹¹⁰ Lata 90-te przyniosły szereg ważnych informacji dotyczących plejotropowych efektów działania statyn. Wykazano je zarówno w pracach doświadczalnych jak i dużych próbach klinicznych. Nieustannie jednak poszukuje się odpowiedzi na pytanie, w którym momencie rozpoczynać terapię hipolipemizującą u pacjentów z hipercholesterolemią obarczonych niewielkim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W prezentowanej pracy próbowano znaleźć odpowiedź na pytanie, czy 6-miesięczna terapia statynami u pacjentów z izolowaną hipercholesterolemią pozwala na wykazanie korzystnych zmian grubości kompleksu śródbłonek-błona śródkowa.

Statyny a poziom lipidów

Zależność pomiędzy ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych a stężeniem cholesterolu, głównie frakcji LDL potwierdzona jest wieloma badaniami obserwacyjnymi. Duże próby z randomizacją pacjentów wykazały, że statyny zmniejszają zapadalność na chorobę niedokrwienną serca oraz choroby naczyń obwodowych, a także umieralność z ich powodu. Proces rozwoju zmian miażdżycowych rozpoczynają modyfikowane cząsteczki LDL nierozpoznawalne dla receptora apo B/E. Ich akumulacja w ścianie tętnic zapoczątkowuje szereg procesów patologicznych.^{6,7} Dochodzi do zaburzenia syntezy tlenu azotu, uwalniania przez makrofagi czynnika chemotaktycznego dla monocytów oraz czynnika stymulującego kolonie makrofagów, co pociąga za sobą wzrost produkcji wolnych rodników. Hipercholesterolemia zwiększa ponadto syntezę endoteliny 1, agregację i adhezję płytek krwi, stężenie tromboksanu A₂, aktywując tym samym zewnątrzpochodną drogę krzepnięcia.^{14,15} Przełomowe osiągnięcie medycyny, jakim jest możliwość

farmakologicznego wpływu na stężenie lipidów krwi, i pozwala na zahamowanie, a nawet regresję wczesnych etapów rozwoju zmian miażdżycowych.

Jak wspomniano wcześniej działanie hipolipemizujące inhibitorów reduktazy HMG-CoA zostało wielokrotnie potwierdzone. Warto przytoczyć tu wyniki prób klinicznych z udziałem dużej ilości pacjentów, zaliczanych do klasycznych badań, dotyczących stosowania statyn zarówno w prewencji pierwotnej: WOSCOPS¹⁴⁵, AFCAPS/TexCAPS¹⁴⁶, HPS¹⁴⁷ jak i wtórnej - 4S¹⁴⁸, CARE¹⁴⁹, LIPID¹⁵⁰, MIRACL¹⁵¹, które potwierdzają hipolipemizujące działanie różnych statyn. We wszystkich z nich uzyskano spadek cholesterolu całkowitego w zakresie od 18 do 28%^{145,148-151} oraz cholesterolu frakcji LDL od 25 do 38%.^{145,146,148-151} Ponadto podczas terapii inhibitorami reduktazy HMG-CoA obserwowano w wymienionych powyżej próbach zmniejszenie stężenia triglicerydów o 11 do 15%^{145,148-151} i wzrost poziomu cholesterolu frakcji HDL 5 do 8%.^{146,148,149} W badaniu ASTEROID również stwierdzono znacznego stopnia redukcję cholesterolu LDL (o 53%) po zastosowaniu rosuwastatyny, wzrost stężenia HDL oraz obniżenie triglicerydów.¹⁵²

W badaniach z udziałem mniejszej liczby pacjentów, kiedy terapia hipolipemizująca statynami stosowana była przez krótszy okres, wyniki były nieco odmienne. W pracy Szmigielskiego i wsp. wykazano, że u osób bez nadciśnienia tętniczego leczenie simwastatyną przez 4 tygodnie powoduje spadek stężenia cholesterolu całkowitego o ok. 27% oraz cholesterolu frakcji LDL o 44%, u osób badanych z podwyższonym ciśnieniem krwi odpowiednio o 30 i 38%. Badacze ci zaobserwowali również istotne statystycznie obniżenie poziomu triglicerydów w surowicy pacjentów po okresie leczenia, nie stwierdzili natomiast podobnych zmian, dotyczących cholesterolu frakcji HDL.¹⁵³ Kolejna publikacja dowodzi, że 16-tygodniowe stosowanie prawastatyny prowadzi do zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego o 17%, LDL - 25%, a nie powoduje istotnych zmian poziomu triglicerydów i cholesterolu HDL.¹⁵⁴ Podobne rezultaty uzyskała w swoim badaniu Straznicki i wsp.¹⁵⁵

Analiza wyników własnych wykazała, że u osób przyjmujących statynę już po 3 miesiącach stosowania leku stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL zmniejsza się odpowiednio o 17,6% i 27,3%. Po kolejnych 3 miesiącach, zatem łącznie po 6 miesiącach leczenia badaną statyną osiągnięto obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego o 19,6%, a cholesterolu LDL o 29,8%. Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie zmian stężenia triglicerydów oraz cholesterolu frakcji HDL w grupie leczonej statyną.

Statyny a wysokość ciśnienia tętniczego

Wiele badań epidemiologicznych potwierdziło korelację pomiędzy stężeniem lipidów a wysokością ciśnienia tętniczego krwi.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ Ten związek może być spowodowany obecnością również innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, do których zaliczamy m.in. płeć, wiek, otyłość, nawyki żywieniowe, które prowadzą zarówno do wzrostu stężenia cholesterolu jak i wysokości ciśnienia krwi. Jednak w żadnej z prac,

które opisują efekt hipotensyjny statyn nie stwierdzono zależności pomiędzy obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego a zmniejszeniem stężenia lipidów krwi.^{154,159,160}

Piśmiennictwo obfituje w doniesienia przedstawiające hipotensyjne efekty działania statyn. Glorioso i współpracownicy w podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo, randomizowanej próbie z użyciem prawastatyny obserwowali u wszystkich, 25-ciu badanych osób obniżenie zarówno skurczowego (o 8 mmHg) jak i rozkurczowego (o 5 mmHg) ciśnienia tętniczego, po 16 tygodniach terapii. W badaniu tym udział brali mężczyźni i kobiety w przedziale wieku od 40 do 70 lat z hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym.¹⁵⁴ Podobne rezultaty uzyskali badacze szwajcarscy, którzy obserwowali hipotensyjny efekt, monitorowany przy użyciu 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego, podawanej przez 12 tygodni pacjentom fluwastatyny.¹⁵⁹ Istotny wpływ na obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego tej samej statyny u 43 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym prezentuje inna publikacja.¹⁶⁰ W piśmiennictwie można znaleźć również dowody, że lowastatyna stosowana u osób zdrowych, bez nadciśnienia tętniczego zmniejsza wzrost ciśnienia skurczowego podczas testu arytmetycznego.¹⁶¹ Kolejne badanie z udziałem 127 chorych z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią dowiodło, że połączenie terapii hipotensyjnej z podawaniem prawastatyny lub simwastatyny skutkuje większym zmniejszeniem zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, niż stosowanie jedynie leków hipotensyjnych.¹⁵⁴ Ponieważ obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA w żadnym z badań nie wiązało się z ich efektem hipolipemicznym wydaje się, że działanie hipotensyjne statyn polegać może na stymulacji syntezy tlenu azotu.¹¹³ Statyny zwiększając sekrecję tlenu azotu, hamują produkcję endoteliny, a tym samym pośrednio skurcz naczyń krwionośnych. Niemniej niewyjaśniony pozostaje fakt, że wzrost syntezy NO obserwowano już po okresie 4 tygodni stosowania simwastatyny, natomiast niekiedy jeszcze po 3 miesiącach podaży leku nie stwierdzono efektu hipotensyjnego.¹¹²

Opublikowane zostały również prace, w których nie obserwowano efektu hipotensyjnego statyn. Warto przytoczyć w tym miejscu badanie polskich autorów, którzy oprócz chorych z nadciśnieniem tętniczym, włączyli do badania również osoby z prawidłowym ciśnieniem krwi. U 17-tu uczestników opisywanego badania podawano 20 mg simwastatyny na dobę przez okres 4 tygodni. Po tym czasie nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian ciśnienia krwi obserwowanych podczas 24-godzinnego monitorowania ani u chorych z nadciśnieniem, ani u osób normotensyjnych.¹⁵³ Australijska grupa badaczy nie zaobserwowała redukcji wartości skurczowego, rozkurczowego, ani średniego ciśnienia tętniczego krwi u osób leczonych prawastatyną w dawce 40 mg/d przez okres 3 tygodni. Natomiast badanie to wykazało, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL jest związane ze słabszą reakcją naczyń krwionośnych na infuzję angiotensyny II i noradrenaliny. Skutkiem tego jest mniejszy wzrost ciśnienia tętniczego pod wpływem działania tych substancji.¹⁵⁵

Odmienne spostrzeżenia co do efektu hipotensyjnego statyn raportowane były w badaniach prowadzonych na zwierzętach. Niektórzy badacze odnotowali spadek ciśnienia tętniczego krwi u szczurów po zastosowaniu lowastatyny¹⁶², a inni – jak Roulet i współpracownicy - wykazali, że inhibitory reduktazy HMG-CoA nasilają odpowiedź mięśniówki naczyń krwionośnych na działanie wazokonstryktorów, co prowadzi do wzrostu ciśnienia krwi.¹⁶³

Żadna z dużych wieloośrodkowych prób klinicznych nie wykazała obniżenia ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu statyn. Należy jednak podkreślić, że nie było to celem tych badań. We wszystkich z nich u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosowano takie leczenie hipotensyjne, które umożliwiało optymalną kontrolę wysokości ciśnienia krwi. W prezentowanej pracy obserwowano, że terapia inhibitorami reduktazy HMG-CoA nie wpłynęła w sposób istotny na wartości ciśnienia tętniczego stwierdzone zarówno w sposób konwencjonalny w gabinecie lekarskim jak i w pomiarze 24-godzinnym. Z wyjątkiem rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w nocy wartości były podobne u mężczyzn leczonych statyną, oraz w grupie stosującej dietę hipolipemiczną.

Statyny a częstość akcji serca

Przeprowadzone obserwacje nie pozwoliły na wykazanie istotnych statystycznie zmian częstości akcji serca ani w grupie osób stosujących dietę ubogotłuszczową, ani u osób leczonych badaną statyną. Wyniki te odnoszą się zarówno do częstości akcji serca ocenianej podczas kolejnych wizyt kontrolnych jak i obserwowanej w czasie 24-godzinnej rejestracji.

W publikowanych pracach można znaleźć informacje na temat wpływu statyn na częstość akcji serca. Badanie LIPID dowiodło, że prawastatyna znacząco zmniejsza śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z udokumentowaną chorobą niedokrwienną serca.¹⁵⁰ Główną przyczynę zgonów w tej próbie stanowiła nagła śmierć sercowa, co wg niektórych autorów może sugerować, że prawastatyna działa antyarytmogennie. Ponieważ w patogenezie arytmii istotną rolę odgrywa dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego¹⁶⁴ zdaniem części autorów wyniki badania LIPID dowodzą, że inhibitory reduktazy HMG-CoA wpływają korzystnie na funkcję AUN.¹⁶⁵ Pomiar częstości akcji serca jest jedną z metod, która pozwala wnioskować o aktywności układu współczulnego. Autorzy niektórych publikacji, dotyczących wpływu statyn na częstość akcji serca, uzyskali jednak wyniki podobne do prezentowanych w tej pracy. W jednej z nich przedstawiono wyniki badania kontrolowanego placebo, przeprowadzonego wśród 10 osób, dotyczącego wpływu atorwastatyny na funkcję nerwowego układu autonomicznego u osób z chorobą niedokrwienną serca oraz poziomem cholesterolu całkowitego pomiędzy 154 a 270 mg/dl. Podczas wspomnianego badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy zmianą częstości akcji serca u osób leczonych atorwastatyną w porównaniu do grupy placebo.¹⁶⁵ W kolejnej pracy przedstawiającej wyniki stosowania 20 mg atorwastatyny przez okres 2 lat zarówno u osób bez jak i z chorobą niedokrwienną

serca nie obserwowano zmian częstości akcji serca.¹⁶⁶ Praca Welzig i wsp.¹⁶⁷ wykazała, że prawastatyna zwiększa odpowiedź serca na pobudzenie części przywspółczulnej autonomicznego układu nerwowego, a zatem zmniejsza częstość akcji serca, podczas gdy simwastatyna nie wykazuje żadnego efektu w tym zakresie.

Statyny a globalne ryzyko sercowo-naczyniowe

W niniejszej pracy do oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u wszystkich badanych posługiwano się polską wersją programu HEARTSCORE, która jest dostępna na stronie internetowej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Algorytm ten pozwala na ustalenie 10-letniego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych po wprowadzeniu danych dotyczących płci, wieku, wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, palenia papierosów oraz poziomu cholesterolu całkowitego osoby badanej. Pacjenci z 10-letnim ryzykiem zgonu powyżej 5% zaliczani są do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.⁹⁹ Należy u nich jak najszybciej wdrożyć działania prowadzące do obniżenia wspomnianego ryzyka. Do programu HEARTSCORE użyto danych uzyskanych podczas badania podmiotowego i przedmiotowego pacjentów oraz badań laboratoryjnych z kolejnych wizyt kontrolnych. Do algorytmu podstawiano wartość ciśnienia skurczowego krwi stwierdzoną w pomiarze konwencjonalnym w warunkach gabinetu lekarskiego. W prezentowanej pracy analizowano wyjściowe ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia, jego wartość po 3 miesiącach wstępnej diety hipolipemicznej oraz ryzyko w momencie zakończenia obserwacji zarówno w grupie mężczyzn pozostających na diecie ubogotłuszczowej jak i leczonej statyną. Średnia wartość 10-letniego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych na początku badania wynosiła $4,3\% \pm 4,1$ w podgrupie dieta oraz $4,4\% \pm 3,1$ w podgrupie statyna. Po 3 miesiącach nie stwierdzono istotnych zmian tego parametru w żadnej z badanych podgrup. Wykazano natomiast znaczne obniżenie wartości SCORE w grupie leczonej statyną po 6 miesiącach stosowania leku. W grupie osób kontynuujących dietę przez pół roku poziom ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia nie uległ istotnej zmianie. Wartym odnotowania wydaje się fakt, że żaden z mężczyzn objętych obserwacją nie zaprzestał palenia w ciągu opisywanych 9 miesięcy. Piśmiennictwo obfituje w informacje dotyczące zmniejszenia ryzyka zapadalności na choroby układu krążenia oraz powikłań i zgonów z ich powodu pod wpływem leczenia inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Wystarczy zacytować w tym miejscu wyniki wymienianych już poprzednio dużych prób klinicznych. Autorzy badania AFCAPS/TexCAPS stwierdzili, że lowastatyna, stosowana w prewencji pierwotnej, istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego u osób z normalnym, bądź umiarkowanie podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego.¹⁴⁶ Również w badaniu WOSCOPS wykazano, że prawastatyna zmniejsza ryzyko zawału mięśnia sercowego oraz zgonu z powodu chorób układu krążenia. Redukcja wynosiła odpowiednio 31 i 32%.¹⁴⁵ W badaniu HPS w trakcie 5 lat obserwacji w grupie osób przyjmujących simwastatynę zmarło znacząco mniej badanych w porównaniu z grupą placebo. Opisywany korzystny efekt

wiąże się głównie z redukcją zgonów będących skutkiem chorób układu krążenia.¹⁴⁷ Badanie 4S zostało przerwane w 1994 roku, ponieważ stwierdzono, że simwastatyna zmniejsza ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia aż o 42%.¹⁴⁸ W wynikach badania CARE znajdujemy informacje, że u osób po przebytych zawałach mięśnia sercowego ze stężeniem cholesterolu w surowicy krwi poniżej 240 mg/dl zastosowanie prawastatyny wiązało się 32% zmniejszeniem względnego ryzyka wystąpienia udaru mózgu w ciągu 5 lat obserwacji.¹⁴⁹ Także badanie LIPID dowiodło, że leczenie hipolipemizujące prawastatyną prowadzi do redukcji względnego ryzyka zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca (o 24%).¹⁵⁰ Atorwastatyna stosowana w dużej dawce we wczesnym okresie (24 do 96 godzin) ostrego incydentu wieńcowego nie miała znamionnego wpływu na ryzyko zgonu, zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem i zatrzymania krążenia. Powodowała jedynie zmniejszenie ryzyka nawrotu dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji oraz udaru niedokrwiennego.¹⁵¹

Dowody pochodzące z badań klinicznych wykazują zatem jednogłośnie, że leczenie inhibitorami reduktazy HMG-CoA zapobiega rozwojowi choroby niedokrwiennej serca u pacjentów wysokiego ryzyka. Autorzy niemieccy stwierdzają nawet, że statyny stanowią obecnie "złoty standard" zarówno w prewencji wtórnej jak i pierwotnej.^{168,169} Według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego terapię hipolipemizującą należy rozważyć u wszystkich osób z hipercholesterolemią, u których 10-letnie ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych jest równe, bądź przekracza 5%.²⁹

W dostępnym piśmiennictwie nie znalazłam informacji dotyczących korzyści z leczenia hipolipemizującego małymi dawkami statyn u osób z niewielkim ryzykiem zgonu z powodu chorób układu krążenia.

Statyny a PWV

Zwiększenie sztywności dużych tętnic prowadząc do wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego wiąże się ze wzrostem zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego. Pośrednim wykładnikiem podatności tętnic jest prędkość fali tętna (PWV). W badanych przeze mnie podgrupach statyna i dieta przeprowadzono pomiar PWV na początku, po 3 miesiącach diety ubogotłuszczowej i na końcu obserwacji. Nie zaobserwowałam istotnych statystycznie zmian prędkości fali tętna w żadnej z grup w trakcie kolejnych wizyt kontrolnych.

Kurpesa i wsp.¹⁷⁰ oceniali PWV w grupie 52 osób z nadciśnieniem tętniczym. Wspomniani autorzy zaobserwowali istotne obniżenie PWV w porównaniu z wartościami wyjściowymi w odpowiedzi na 6 miesięczny okres podawania simwastatyny w dawce 20mg/d jako leczenia dodatkowego do terapii hipotensyjnej (indapamid, bisoprolol). Podobne wyniki opublikowali Ferrier i wsp.¹⁷¹, wykazując poprawę podatności ściany dużych naczyń tętniczych u osób z nadciśnieniem tętniczym, u których stosowano atorwastatynę. Zmniejszenie sztywności tętnicy szyjnej i udowej u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i prawidłowym ciśnieniem tętniczym leczonych simwa- i atorwastatyną

przedstawiono również w pracy¹⁷². W pracy badaczy japońskich oceniano wpływ prawastatyny, simwastatyny oraz fluwastatyny na prędkość fali tętna. Po 12-miesięcznym stosowaniu wyżej wymienionych leków w trzech grupach pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowali oni zmniejszenie prędkości fali tętna w grupie przyjmującej fluwastatynę oraz brak zmian tego parametru w grupie chorych leczonych prawastatyną oraz simwastatyną.¹⁷³ Wynik ten jest zgodny z obserwacjami przedstawionymi w niniejszej pracy.

Statyny a morfologia i funkcja lewej komory serca

Zwiększona masa lewej komory serca jest obecnie uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia nie tylko u osób z nadciśnieniem tętniczym, ale także w populacji ogólnej.¹⁷⁴ Niektóre z publikacji przedstawiają dowody, że leczenie inhibitorami reduktazy HMG-CoA prowadzi do regresji przerostu mięśnia lewej komory serca. Grupa badaczy japońskich wykazała, że stosowanie prawastatyny i leków hipotensyjnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hiperlipidemią prowadzi do większego spadku masy lewej komory niż stosowanie tylko terapii hipotensyjnej.¹⁷⁵ Kolejna praca prezentuje wyniki stosowania prawastatyny lub simwastatyny u osób przewlekłą chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego udokumentowaną koronarograficznie. Podczas tej próby zaobserwowano, że masa lewej komory obliczona metodą Devereux oraz indeks masy lewej komory serca zmniejszają się istotnie w grupie osób przyjmujących jedną ze statyn przez średni okres 31 miesięcy.¹⁷⁶ W badaniu HYRIM stwierdzono, że fluwastatyna stosowana w dawce 40 mg na dobę u chorych z nadciśnieniem tętniczym zapobiega wzrostowi masy lewej komory zarówno po wprowadzeniu intensywnej modyfikacji stylu życia, jak i w grupie osób objętych tradycyjną opieką medyczną.¹⁷⁷

Wyniki prezentowanej pracy nie potwierdziły tego korzystnego wpływu inhibitorów reduktazy HMG-CoA na regresję masy lewej komory. W badanych podgrupach nie stwierdzono zmniejszenia masy lewej komory serca, ani indeksu masy lewej komory podczas obserwacji.

W piśmiennictwie nie można znaleźć zbyt wielu informacji na temat wpływu terapii hipolipemizujące statynami na funkcję rozkurczową lewej komory serca. Badania przeprowadzone z udziałem zwierząt wykazały, że ceriwastatyna hamuje remodeling mięśnia oraz poprawia funkcję rozkurczową lewej komory u szczurów z pozawałową niewydolnością krążenia.¹⁷⁸ W swojej publikacji na temat leczenia rozkurczowej niewydolności (DHF) serca Fukata i wsp. dowiedli, że dodanie atorwastatyny, simwastatyny, prawastatyny lub fluwastatyny do tradycyjnej terapii DHF wydłuża czas życia u pacjentów z rozkurczową niewydolnością serca.¹⁷⁹

W niniejszej obserwacji nie wykazano zmian parametrów opisujących funkcję rozkurczową lewej komory serca ani w grupie stosującej dietę hipolipemiczną, ani wśród mężczyzn leczonych statyną.

Statyny a IMT

Ultrasonograficzna ocena naczyń obwodowych stanowi nieinwazyjną metodę umożliwiającą ocenę zaawansowania ogólnoustrojowego procesu miażdżycowego. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ryzyko chorób układu krążenia rośnie stopniowo wraz ze wzrostem grubości kompleksu IM. ESC zaleca, aby osoby bez objawów klinicznych chorób układu sercowo-naczyniowego, u których występuje pogrubienie kompleksu błona środkowa-śródbłonek zaliczyć do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia udaru mózgu oraz ostrych incydentów wieńcowych.²⁹

Natomiast Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego zaleca ultrasonograficzny pomiar kompleksu błona środkowa-śródbłonek u chorych z nadciśnieniem tętniczym, uznając że IMT przekraczająca 0,9 mm jest wykładnikiem powikłań narządowych.¹⁸⁰ Według obecnie uznanej teorii zwiększenie grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej jest nieinwazyjnym wskaźnikiem rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych. W badaniu ultrasonograficznym kompleksowi śródbłonek błona-środkowa odpowiada obraz dwóch równoległych linii, z których pierwsza silnie echogenna, powstaje na granicy krew ściana naczynia, a druga silnie odbijającą fale ultradźwiękowe - na granicy błona środkowa-przydanka. Pomiędzy nimi znajduje się bezechowa błona środkowa.¹⁸¹ Obraz ultrasonograficzny nie daje możliwości odróżnienia błony wewnętrznej od środkowej. Zatem pogrubienie kompleksu IM może wynikać z przerostu śródbłonka¹⁸², ale również błony mięśniowej.¹⁸³⁻¹⁸⁵

Istnieją różne metody pomiaru grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek w tętnicach szyjnych z użyciem dwuwymiarowego badania ultrasonograficznego. W swojej pracy Simon i wsp. dokonali przeglądu metod pomiaru IMT.¹⁸⁶ Istnieją dwie główne strategie oceny kompleksu IM w tętnicach szyjnych: pomiary w wielu miejscach pozaczaszkowych odcinków tętnic szyjnych, obejmujące ścianę bliższą oraz dalszą¹⁸⁷ i automatyczne komputerowe pomiary ograniczone do dalszej ściany dystalnego odcinka tętnicy szyjnej wspólnej.³⁸ W prezentowanej pracy posługiwano się tym drugim sposobem. Położony płytko pod skórą i prosto przebiegający fragment naczynia szyjnego stwarza najlepsze warunki dla uzyskania pomiarów o dużej dokładności i powtarzalności.¹⁸⁸ Ocena grubości IM w dystalnej części tętnicy szyjnej wspólnej w miejscu, gdzie nie ma blaszek miażdżycowych pozwala na wykrycie wczesnych zmian w ścianie naczynia.¹⁸⁶

Opublikowany w 2004 roku *Mannheim Intima-Media Thickness Consensus*.¹⁸⁹ przedstawia wytyczne pomiaru grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek. Dokument ten stwierdza, że u prawie wszystkich badanych jest możliwa wiarygodna ocena IMT jedynie w obrębie CCA. Potwierdza ponadto zasadność wyboru jako miejsca pomiaru ściany dalszej względem głowy i wskazuje, że wartości IMT uzyskiwane dla ściany bliższej są znacznie mniej wiarygodne i w dużym stopniu zależą od wzmocnienia obrazu ultrasonograficznego. Zalecenia te potwierdzają słuszność wybranego protokołu.

Badania nad rozwojem miażdżycy dowiodły, że grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek jest nieinwazyjnym wskaźnikiem wczesnych zmian w ścianie tętnic. Dużo dotychczasowych projektów badawczych potwierdziło związek pomiędzy grubością kompleksu IM a takimi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia jak: wiek, płeć^{38,42-44}, nadwaga³⁸⁻⁴¹, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia⁴⁵⁻⁴⁹, palenie tytoniu⁵⁴, czy nadciśnienie tętnicze^{45,46,49-53}. Obecnie pomiar grubości IM jest coraz częściej wykorzystywany do oceny wartości nowych czynników ryzyka w badaniach obserwacyjnych i epidemiologicznych oraz do oceny wpływu różnych leków na progresję zmian w ścianie tętnic.

W szeregu prób klinicznych oceniano wpływ terapii hipolipemizującej na IMT w tętnicy szyjnej. Próby KAPS¹⁹⁰ i CAIUS¹⁹¹ wykazały, że leczenie prawastyną zmniejsza progresję zmian grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek u subiektywnie zdrowych osób z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. Również w badaniu REGRESS wykazano, że prawastatyna wpływa korzystnie na zmiany IMT u pacjentów z chorobą niedokrwinną mięśnia sercowego.¹⁹² Badanie ACAPS dowodzi, iż lowastatyna w porównaniu z placebo zmniejsza grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek w ciągu 3 lat stosowania.¹⁹³ Próba ASAP wykazała natomiast, że duża dawka atorwastatyny (80 mg) zmniejsza progresję IMT w ciągu 2 lat bardziej znamienne niż siwastatyna w dawce 40 mg.¹⁹⁴ Istotne zmniejszenie progresji IMT wykazano też w badaniu MARS¹⁹⁵ z zastosowaniem lowastatyny oraz LIPID⁴⁸ z prawastyną. Również autorzy badania HYRIM obserwowali korzystny wpływ fluwastatyny na grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek.¹⁷⁷ Piśmiennictwo dostarcza także danych dotyczących działania innych leków na grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek. W badaniu MIDAS porównującym wpływ 3-letniego leczenia isradypiną lub hydrochlorothiazidem na grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono, że isradypina zmniejsza IMT w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Podobnych efektów nie obserwowano w grupie leczonej hydrochlorothiazidem.¹⁹⁶ Autorzy badania VHAS, w którym udział brali pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, doszli do wniosku, że brak jest różnicy pomiędzy wpływem werapamilu i chlortalidonu na zmiany IMT w ciągu 4 lat. Jednak kiedy skorygowali wyniki względem wyjściowych wartości grubości IM, uznali, że werapamil zmniejsza progresję IMT.⁵⁰ U osób z chorobą niedokrwinną mięśnia sercowego biorących udział w badaniu PREVENT, wykazano korzystne działanie amlodypiny na zmiany grubości kompleksu IM.¹⁹⁷ Kolejna próba IMT-INSIGHT, przeprowadzona u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jednoznacznie dowiodła, że w porównaniu z lekami moczopędnymi długodziałający preparat nifedypiny znamienne zmniejsza zmiany grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek.¹⁹⁸ Autorzy badania BCAPS, w randomizowanej, podwójnie ślepej próbie, porównywali skuteczność metoprololu i fluwastatyny, dotyczącą progresji zmian IMT u osób z bezobjawową miażdżycą tętnic szyjnych. Po 36 miesiącach obserwacji stwierdzili, że metoprolol powodował redukcję grubości IM o 0,058 mm na rok, podczas, gdy fluwastatyna jedynie o 0,009 mm na rok.¹⁹⁹ Wreszcie koniecznie trzeba

przytoczyć w tym miejscu wyniki badania ELSA, przeprowadzonego w grupie 2334 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Celem tej próby było porównanie efektów działania lacydipiny i atenololu na grubość kompleksu IM. Wyjściowa średnia grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek w tętnicy szyjnej wspólnej wynosiła 1,017 mm w grupie leczonej lacydipiną oraz 1,009 mm u pacjentów przyjmujących atenolol. Wyniki badania wykazały, że w grupie osób leczonych atenololem IMT wzrasta o 0,0145 mm rocznie, a w grupie przyjmującej lacydipinę obserwowano istotne zmniejszenie progresji IMT do wartości 0,0087 mm na rok.²⁰⁰

Wyniki prezentowanej pracy są zgodne z rezultatami przedstawionych dużych prób klinicznych. W grupie mężczyzn pozostających na diecie hipolipemicznej grubość kompleksu IM wzrosła istotnie statystycznie podczas obserwacji. Natomiast w podgrupie statyna po 6 miesięcznej terapii hipolipemizującej inhibitorem reduktazy HMG-CoA stwierdzono redukcję średniej grubości kompleksu IM o 0,046 mm w porównaniu do wartości zmierzonej po wstępnym okresie diety. Wielkość ta nie powinna być jednak w sposób prosty ekstrapolowana na dłuższe okresy czasu. Przeprowadzone obserwacje odzwierciedlają „ostry” wpływ statyn, który poprzez agresywne ograniczenie substratu blaszki miażdżycowej, jakim jest pula cholesterolu frakcji LDL, jak i zainicjowanie efektu przeciwzapalnego u osób dotąd nieleczonych, doprowadził do znacznego zmniejszenia grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek. Przez analogię do zmian stężenia cholesterolu LDL można przypuszczać, że największe tempo tego procesu miało miejsce w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii statyną. Kolejne 3 miesiące obserwacji wiązały się, zapewne, z proporcjonalnie mniejszym wpływem na IMT. W dalszym okresie dochodzić musi do ustalenia się pewnej równowagi pomiędzy procesami zapalnymi i działaniem leku. Spodziewać się należy, że dalszy okres obserwacji – zależnie od współistnienia innych obciążeń - wykaże mniejsze tempo progresji wzrostu grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek w grupie osób leczonych statyną w porównaniu do grupy osób pozostających bez interwencji farmakologicznej.

Grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek jest wskaźnikiem wczesnych zmian miażdżycowych w ścianie tętnic i wykazuje związek z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w swoich zaleceniach określa, że ryzyko chorób układu krążenia wzrasta stopniowo wraz ze wzrostem grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek. Według ESC osoby bez objawów klinicznych chorób układu sercowo-naczyniowego, u których występuje pogrubienie kompleksu błona środkowa-śródbłonek należy zaliczyć do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia udaru mózgu i ostrych incydentów wieńcowych.

Wszystkie statyny, pomimo różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami w redukcji cholesterolu całkowitego oraz frakcji cholesterolu LDL, a także w efektach plejotropowych, wykazują korzystny wpływ na spowolnienie progresji grubości kompleksu IM. Kang i wsp.²⁰¹ przeprowadzili w 2004 roku analizę zakończonych do tego czasu prób klinicznych, dotyczących efektu działania statyn na grubość kompleksu błona śródkowa-śródbłonek. We wszystkich próbach z zastosowaniem tych leków obserwowano średnie zmniejszenie IMT o 0,018 mm (zakres 0,016 - 0,020 mm). Badacze ci doszli do wniosku, że obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL podczas terapii inhibitorami reduktazy HMG-CoA wiąże się ze spowolnieniem tempa progresji IMT. W dalszej części cytowanej metaanalizy pojawia się sugestia, że terapia dużymi dawkami statyn przynosi większe korzyści w stopniu redukcji stężenia cholesterolu oraz IMT. Jednak niektóre badania dowodzą, że na zmiany grubości kompleksu błona śródkowa-śródbłonek wpływa obniżenie stężenia CRP spowodowane przez statyny.¹⁹⁴

Fakt czy spowolnienie zmian w grubości IM wiąże się tylko z hipolipemizującym efektem działania inhibitorów reduktazy HMG-CoA jest trudny do wyjaśnienia. W cytowanych wcześniej pracach nie stwierdzano, bowiem, istotnej redukcji stężenia cholesterolu całkowitego, ani LDL w grupach uczestników przyjmujących placebo. W badaniu HYRIM, porównywano wpływ fluwastatyny oraz modyfikacji stylu życia na grubość kompleksu IM. Wszystkich zakwalifikowanych uczestników (z nadciśnieniem tętniczym) podzielono na 4 grupy. Jedna z podgrup otrzymywała fluwastatynę, druga oprócz leczenia realizowała także intensywny program modyfikacji stylu życia (trening fizyczny, dieta hipolipemizująca, ograniczenie podaży kalorii, zmiana nawyków żywieniowych), trzecia grupa otrzymywała jedynie placebo, a czwarta placebo i zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia. Nie wykazano różnic pomiędzy, spowodowanym przez fluwastatynę, obniżeniem stężenia cholesterolu w obu grupach badanych osób przyjmujących ten lek. Modyfikacja stylu nie wpłynęła w sposób istotny na redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL ani w grupie przyjmującej statynę, ani placebo. Również wpływ fluwastatyny na zmiany IMT był taki sam w obu leczonych grupach.

Trudno, zatem, powiedzieć, czy porównywalny spadek stężenia cholesterolu spowodowany stosowaniem diety lub statyny wiązałby się z takimi samymi zmianami IMT. Analizy danych uzyskanych w prezentowanej pracy wykazały istotny statystyczny związek pomiędzy redukcją stężenia cholesterolu całkowitego ($r=0,499$, $p<0,001$) oraz cholesterolu frakcji LDL ($r=0,414$, $p<0,001$) a zmniejszeniem IMT w obu badanych grupach łącznie. Zależność ta nie okazała się być istotną statystycznie w każdej z podgrup oddzielnie. Po zawężeniu analizowanych danych w taki sposób, aby wielkość spadku stężenia cholesterolu całkowitego w obydwu podgrupach była porównywalna, wykazano że zmniejszenie IMT było istotnie większe w przypadku terapii statyną. Pozwala to na ostrożne wnioskowanie, że powyższe rezultaty wskazują na pozalipidowe mechanizmy działania statyn.

6. WNIOSKI

Na podstawie badań przeprowadzonych w grupie subiektywnie zdrowych mężczyzn z hipercholesterolemią oraz prawidłowym ciśnieniem tętniczym wykazano, że półroczna terapia hipolipemizująca statyną:

- ❖ prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia się grubości kompleksu błona śródkowa-śródbłonek
- ❖ nie wpływa na ciśnienie tętnicze krwi

7. STRESZCZENIE

Patogenetycznym podłożem chorób układu krążenia jest arterioskleroza. Pomimo że objawy podmiotowe występują najczęściej u mężczyzn w piątej dekadzie życia i u kobiet po menopauzie, zmiany chorobowe można stwierdzić już w dzieciństwie, a niekiedy nawet w życiu płodowym. Wiadomo, że zaawansowane zmiany miażdżycowe występują w młodszym wieku i znacznie częściej u osób z czynnikami ryzyka. Eliminacja czynników, które uszkadzają śródbłonek oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu może odwrócić niekorzystne zmiany strukturalne, a także poprawić własności funkcjonalne naczyń krwionośnych. Dlatego ogromne znaczenie dla profilaktyki pierwotnej mają badania przeprowadzane u osób bez objawów klinicznych. Obecnie dostępne są różne nieinwazyjne metody badania układu krążenia, które pozwalają wykrywać i wiarygodnie ocenić zaawansowanie zmian w naczyniach krwionośnych. Można należą do nich ultrasonograficzny pomiar grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek, ocena prędkości fali tętna. Także echokardiografia, która umożliwia ocenę struktury i funkcji lewej komory serca. Badania te przeprowadzane wśród osób subiektywnie zdrowych mogą przyczynić się do skuteczniejszej identyfikacji pacjentów z podwyższonym globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Głównym celem niniejszej rozprawy doktorskiej jest ocena zmian grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek w trakcie trwającej sześć miesięcy terapii hipolipemizującej statyną u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią, dotąd nieleczonych. Celem dodatkowym pracy jest ocena efektu hipotensyjnego statyn.

W badaniu udział wzięło 92 mężczyzn w średnim wieku $47 \pm 8,6$ lat, u których jako jedyne odchylenie od stanu prawidłowego stwierdzono hipercholesterolemię (poziom cholesterolu całkowitego > 200 mg/dl). Obserwację kontynuowało i ukończyło 74 mężczyzn. U każdej osoby przeprowadzano zgodnie z protokołem: badanie podmiotowe i przedmiotowe, rutynową rejestrację elektrokardiogramu, echokardiografię, ultrasonograficzny pomiar IMT w tętnicach szyjnych, 24-godzinną rejestrację ciśnienia tętniczego, badanie prędkości fali tętna i zestaw analiz biochemicznych.

W trakcie obserwacji udowodniono, że u mężczyzn z hipercholesterolemią oraz prawidłowym ciśnieniem tętniczym 6-miesięczny okres leczenia statyną pozwala nie tylko na osiągnięcie korzystnych zmian w poziomie cholesterolu całkowitego i LDL, ale również prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia się grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek

8. PIŚMIENICTWO

1. GUS. 2005, Rocznik 2001. Anonymous.
2. Simon A., Megnien J.L., Levenson J. Coronary Risk Estimation and Treatment of Hypercholesterolemia. *Circulation*, 1997, 96, 2449-2452.
3. Aminbakhsh A., Mancini G.B.J. Carotid intima-media thickness measurements: What defines an abnormality? A systematic review. *Clinical and Investigative Medicine*, 1999, 149-157.
4. Bednarska-Makaruk M, Pasierski T. Rola cholesterolu w patogenezie miażdżycy i występowaniu zdarzeń naczyniowych. W: Bednarska-Makaruk M, Pasierski T (Eds.), *Statyny. Medycyna Praktyczna*. Kraków: 2000, 36-50
5. Undas A, Szczeklik A. Miażdżyca. W: Szczeklik A (Ed.), *Choroby wewnętrzne. Medycyna praktyczna*. Kraków: 2005, 135-136
6. Navab M., Berliner J.A., Watson A.D., i wsp. The Yin and Yang of Oxidation in the Development of the Fatty Streak: A Review Based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1996, 16, 831-842.
7. Williams K.J., Tabas I. The Response-to-Retention Hypothesis of Early Atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1995, 15, 551-561.
8. Torzewski M., Klouche M., Hock J., i wsp. Immunohistochemical Demonstration of Enzymatically Modified Human LDL and Its Colocalization With the Terminal Complement Complex in the Early Atherosclerotic Lesion. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1998, 18, 369-378.
9. Nickenig G. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. *American Journal of Physiology*, 1997, 272, H2701-H2707
10. Warnholtz A., Nickenig G., Schulz E., i wsp. Increased NADH-Oxidase-Mediated Superoxide Production in the Early Stages of Atherosclerosis : Evidence for Involvement of the Renin-Angiotensin System. *Circulation*, 1999, 99, 2027-2033.
11. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., i wsp. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis : A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1995, 92, 1355-1374.
12. Strong J.P., Malcom G.T., McMahan C.A., i wsp. Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults: Implications for Prevention From the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 1999, 281, 727-735.
13. Mathew V., Cannan C.R., Miller V.M., i wsp. Enhanced Endothelin-Mediated Coronary Vasoconstriction and Attenuated Basal Nitric Oxide Activity in Experimental Hypercholesterolemia. *Circulation*, 1997, 96, 1930-1936.

14. Levin E.G. Lipoproteins inhibit the secretion of tissue plasminogen activator from human endothelial cells. *Arteriosclerosis and Thrombosis Vascular Biology*, 1994, 14, 438-442.
15. Welty F.K., Mittleman M.A., Wilson P.W.F., i wsp. Hypobetalipoproteinemia Is Associated With Low Levels of Hemostatic Risk Factors in the Framingham Offspring Population. *Circulation*, 1997, 95, 825-830.
16. Geleijnse M.L., Fioretti P.M., Roelandt J.R.T.C. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 1997, 30, 595-606.
17. Kim W.Y., Danias P.G., Stuber M., i wsp. Coronary Magnetic Resonance Angiography for the Detection of Coronary Stenoses. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 345, 1863-1869.
18. Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H., i wsp. ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring By Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) Developed in Collaboration With the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, 49, 378-402.
19. Schoenhagen P., Tuzcu E.M. Coronary artery calcification and end-stage renal disease: Vascular biology and clinical implications. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2002, 69,
20. Rumberger J.A., Simons D.B., Fitzpatrick L.A., Sheedy P.F., Schwartz R.S. Coronary Artery Calcium Area by Electron-Beam Computed Tomography and Coronary Atherosclerotic Plaque Area : A Histopathologic Correlative Study. *Circulation*, 1995, 92, 2157-2162.
21. Sangiorgi G., Rumberger J.A., Severson A., i wsp. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *Journal of the American College of Cardiology*, 1998, 31, 126-133.
22. Wong N.D., Hsu J.C., Detrano R.C., Diamond G., Eisenberg H., Gardin J.M. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *American Journal of Cardiology*, 2000, 86, 495-498.
23. Arad Y., Spadaro L.A., Goodman K., Newstein D., Guerci A.D. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000, 36, 1253-1260.
24. Detrano R.C., Wong N.D., Doherty T.M., i wsp. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults. *Circulation*, 1999, 99, 2633-2638.
25. Raggi P., Callister T.Q., Cooil B., i wsp. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation*, 2000, 101, 850-855.

26. Kondos G.T., Hoff J.A., Sevrukov A., i wsp. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: A 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation*, 2003, 107, 2571-2576.
27. Greenland P., LaBree L., Azen S.P., Doherty T.M., Detrano R.C. Coronary Artery Calcium Score Combined with Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 291, 210-215.
28. Taylor A.J., Merz C.N., Udelson J.E. 34th Bethesda Conference: Executive summary--can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, 41, 1860-1862.
29. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European Heart Journal*, 2003, 24, 1601-1610.
30. Katus H.A., Looser S., Hallermayer K., i wsp. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clinical Chemistry*, 1992, 38, 386-393.
31. Myocardial infarction redefined--A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, 2000, 21, 1502-1513.
32. Sharrett A.R., Sorlie P.D., Chambless L.E., i wsp. Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American Journal of Epidemiology*, 1999, 149, 843-852.
33. Salonen R., Tervahauta M., Salonen J.T., Pekkanen J., Nissinen A., Karvonen M.J. Ultrasonographic manifestations of common carotid atherosclerosis in elderly eastern Finnish men: Prevalence and associations with cardiovascular diseases and risk factors. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1994, 14, 1631-1640.
34. Ferrieres J., Elias A., Ruidavet J.B., i wsp. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors in a low-risk population. *Journal of Hypertension*, 1999, 17, 743-748.
35. Sutton-Tyrrell K., Lassila H.C., Meilahn E., Bunker C., Matthews K.A., Kuller L.H. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke*, 1998, 29, 1116-1121.
36. Mannami T., Baba S., Ogata J. Strong and significant relationships between aggregation of major coronary risk factors and the acceleration of carotid atherosclerosis in the general population of a Japanese City: The Suita Study. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160, 2297-2303.
37. Espeland M.A., Tang R., Terry J.G., Davis D.H., Mercuri M., Crouse III J.R. Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. *Stroke*, 1999, 30, 1047-1055.

38. Gariépy J., Salomon J., Denarie N., i wsp. Sex and Topographic Differences in Associations Between Large-Artery Wall Thickness and Coronary Risk Profile in a French Working Cohort : The AXA Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1998, 18, 584-590.
39. Ogawa K.-I., Ueda K., Sasaki H., i wsp. History of obesity as a risk factor for both carotid atherosclerosis and microangiopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2004,
40. Freedman D.S., Dietz W.H., Tang R., i wsp. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *International Journal of Obesity*, 2004, 159-166.
41. De Michele M., Panico S., Iannuzzi A., i wsp. Association of Obesity and Central Fat Distribution With Carotid Artery Wall Thickening in Middle-Aged Women. *Stroke*, 2002, 33, 2923-2928.
42. Allan P.L., Mowbray P.I., Lee A.J., Fowkes F.G. Relationship Between Carotid Intima-Media Thickness and Symptomatic and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease: The Edinburgh Artery Study. *Stroke*, 1997, 28, 348-353.
43. Depairon M., Tutta P., van Melle G., Hayoz D., Kappenberger L., Darioli R. [Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2000, 93(6) , p. 721-6,
44. Denarie N., Gariépy J., Chironi G., i wsp. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis*, 2000, 297-302.
45. Poli A., Tremoli E., Colombo A., Sirtori M., Pignoli P., Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis*, 1988, 70, 253-261.
46. Gariépy J., Simon A., Massonneau M., Linhart A., Levenson J. Wall thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1995, 113, 141-151.
47. Salonen R., Salonen J.T. Determinants of carotid intima-media thickness: A population-based ultrasonography study in Eastern Finnish men. *Journal of Internal Medicine*, 1991, 225-231.
48. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G., i wsp. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: Results of the lipid atherosclerosis substudy. *Circulation*, 1998, 1784-1790.
49. Cuspidi C., Lonati L., Sampieri L., i wsp. Left ventricular concentric remodelling and carotid structural changes in essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 1996, 1441-1446.
50. Zanchetti A., Agabiti R.E., Dal Palu C., Leonetti G., Magnani B., Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *Journal of Hypertension*, 1998, 1667-1676.
51. Zanchetti A., Mancia G., Bond M.G., i wsp. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: Baseline data from the

European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Journal of Hypertension*, 1998, 949-961.

52. Garipey J., Massonneau M., Levenson J., Heudes D., Simon A. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. *Hypertension*, 1993, 22, 111-118.
53. Painvansalo M., Suramo I., Rantala A., i wsp. Prevalence of carotid atherosclerosis in middle-aged hypertensive and control subjects. A cross-sectional systematic study with duplex ultrasound. *Journal of Hypertension*, 1996, 14, 1433-1439.
54. Hodis H.N., Markus R.A., Mack W.J., Azen S.P. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1997, 1000-1004.
55. Diez-Roux A.V., Nieto F.J., Comstock G.W., Howard G., Szklo M. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later. *Preventive Medicine*, 1995, 48-55.
56. Bolinder G., Nore?n A., De Faire U., Wahren J. Smokeless tobacco use and atherosclerosis: An ultrasonographic investigation of carotid intima media thickness in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis*, 1997, 132, 95-103.
57. Kauhanen J., Kaplan G.A., Goldberg D.E., Salonen R., Salonen J.T. Pattern of Alcohol Drinking and Progression of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1999, 19, 3001-3006.
58. Demirovic J., Nabulsi A., Folsom A.R., i wsp. Alcohol consumption and ultrasonographically assessed carotid artery wall thickness and distensibility. *Circulation*, 1993, 88, 2787-2793.
59. Wagenknecht L.E., D'Agostino R., Jr., Savage P.J., O'Leary D.H., Saad M.F., Haffner S.M. Duration of Diabetes and Carotid Wall Thickness : The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*, 1997, 28, 999-1005.
60. Wagenknecht L.E., Zaccaro D., Espeland M.A., Karter A.J., O'Leary D.H., Haffner S.M. Diabetes and Progression of Carotid Atherosclerosis: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2003, 23, 1035-1041.
61. Taniwaki H., Kawagishi T., Emoto M., i wsp. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes: Vessel wall properties in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 1851-1857.
62. Yamasaki Y., Kodama M., Nishizawa H., i wsp. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: Predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care*, 2000, 1310-1315.
63. Mykkanen L., Zaccaro D.J., O'Leary D.H., Howard G., Robbins D.C., Haffner S.M. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects: The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Stroke*, 1997, 28, 1710-1716.

64. Hanefeld M., Koehler C., Schaper F., Fuecker K., Henkel E., Temelkova-Kurktschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis*, 1999, 144, 229-235.
65. Olsen M.H., Fossum E., Hjerkin E., i wsp. Relative influence of insulin resistance versus blood pressure on vascular changes in longstanding hypertension. ICARUS, a LIFE sub study. *Journal of Hypertension*, 2000, 18, 75-81.
66. McQuillan B.M., Beilby J.P., Nidorf M., Thompson P.L., Hung J. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening: The Perth carotid ultrasound disease assessment study (CUDAS). *Circulation*, 1999, 99, 2383-2388.
67. Bots M.L., Launer L.J., Lindemans J., Hofman A., Grobbee D.E. Homocysteine, atherosclerosis and prevalent cardiovascular disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Journal of Internal Medicine*, 1997, 242, 339-347.
68. Megnien J.L., Garipey J., Saudubray J.M., i wsp. Evidence of carotid artery wall hypertrophy in homozygous homocystinuria. *Circulation*, 1998, 98, 2276-2281.
69. Malinow M.R., Nieto F.J., Szklo M., Chambless L.E., Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 1993, 87, 1107-1113.
70. Skoglund-Andersson C., Tang R., Bond M.G., De Faire U., Hamsten A., Karpe F. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1999, 19, 2422-2430.
71. Terry J.G., Howard G., Mercuri M., Bond M.G., Crouse III J.R. Apolipoprotein E polymorphism is associated with segment-specific extracranial carotid artery intima-media thickening. *Stroke*, 1996, 27, 1755-1759.
72. Schreiner P.J., Heiss G., Tyroler H.A., Morrisett J.D., Davis C.E., Smith R. Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1996, 16, 471-478.
73. Fukumoto M., Shoji T., Emoto M., Kawagishi T., Okuno Y., Nishizawa Y. Antibodies against oxidized LDL and carotid artery intima-media thickness in a healthy population. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2000, 20, 703-707.
74. Lee A.J., Mowbray P.I., Lowe G.D.O., Rumley A., Fowkes F.G., Allan P.L. Blood Viscosity and Elevated Carotid Intima-Media Thickness in Men and Women : The Edinburgh Artery Study. *Circulation*, 1998, 97, 1467-1473.
75. Levenson J., Garipey J., Del Pino M., Salomon J., Denarie N., Simon A. Association of plasma viscosity and carotid thickening in a French working cohort. *American Journal of Hypertension*, 2000, 13, 753-758.
76. Matthews K.A., Owens J.F., Kuller L.H., Sutton-Tyrrell K., Jansen-McWilliams L. Are hostility and anxiety associated with carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women? *Psychosomatic Medicine*, 1998, 60, 633-638.

77. Diez-Roux A.V., Nieto F.J., Tyroler H.A., Crum L.D., Szklo M. Social inequalities and atherosclerosis. The atherosclerosis risk in communities study. *American Journal of Epidemiology*, 1995, 141, 960-972.
78. Crouse J.R., Goldbourt U., Evans G., i wsp. Arterial enlargement in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort: In vivo quantification of carotid arterial enlargement. *Stroke*, 1994, 1354-1359.
79. Bots M.L., Hofman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: The Rotterdam study. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1994, 1885-1891.
80. Howard G., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson S.K., O'Leary D.H. Does the Association of Risk Factors and Atherosclerosis Change With Age? : An Analysis of the Combined ARIC and CHS Cohorts. *Stroke*, 1997, 28, 1693-1701.
81. Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A., i wsp. Arterial Wall Thickness Is Associated With Prevalent Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults : The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*, 1995, 26, 386-391.
82. Crouse J.R., Goldbourt U., Evans G., i wsp. Risk Factors and Segment-Specific Carotid Arterial Enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *Stroke*, 1996, 27, 69-75.
83. Olsen M.H., Hjerkin E., Wachtell K., i wsp. Are left ventricular mass, geometry and function related to vascular changes and/or insulin resistance in long-standing hypertension? ICARUS: A LIFE substudy. *Journal of Human Hypertension* , 2003, 17, 305-311.
84. Markus R.A., Mack W.J., Azen S.P., Hodis H.N. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1997, 65, 1000-1004.
85. Rubba P., Mercuri M., Faccenda F., i wsp. Premature carotid atherosclerosis: Does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? Ultrasound assessment of arterial intima-media thickness and blood flow velocity. *Stroke*, 1994, 25, 943-950.
86. Greenland P., Abrams J., Aurigemma G.P., i wsp. Prevention Conference V : Beyond Secondary Prevention : Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention : Noninvasive Tests of Atherosclerotic Burden : Writing Group III. *Circulation*, 2000, 101, e16-e22
87. Chambless L.E., Couper D., Folsom A.R., i wsp. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2003, 880-890.
88. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hofman A., Grobbee D.E. Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction : The Rotterdam Study. *Circulation*, 1997, 96, 1432-1437.
89. Kaźmierski R., Kozubski W., Watała C. [Intima-media complex thickness of common carotid artery as a risk factor for stroke]. *Neurol Neurochir Pol*, 2000, 34(2) , p. 243-53,

90. Salonen J.T., Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1991, 11, 1245-1249.
91. Chambless L.E., Folsom A.R., Clegg L.X., i wsp. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American Journal of Epidemiology*, 2000, 151, 478-487.
92. Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R., i wsp. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1993. *American Journal of Epidemiology*, 1997, 146, 483-494.
93. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson J. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New England Journal of Medicine*, 1999, 340, 14-22.
94. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L., i wsp. The role of carotid arterial intima - Media thickness in predicting clinical coronary events. *Annals of Internal Medicine*, 1998, 128, 262-269.
95. Linhart A., Garipey J., Giral P., Levenson J., Simon A. Carotid artery and left ventricular structural relationship in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 1996, 127, 103-112.
96. Cuspidi C., Lonati L., Sampieri L., Leonetti G., Zanchetti A. Similarities and differences in structural and functional changes of left ventricle and carotid arteries in young borderline hypertensives and in athletes. *Journal of Hypertension*, 1996, 759-764.
97. Bots M.L., Van Swieten J.C., Breteler M.M.B., i wsp. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet*, 1993, 341, 1232-1237.
98. Mykkanen L., Zaccaro D.J., O'Leary D.H., Howard G., Robbins D.C., Haffner S.M. Microalbuminuria and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Nondiabetic and NIDDM Subjects : The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*, 1997, 28, 1710-1716.
99. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., i wsp. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*, 2003, 24, 987-1003.
100. The World Health Report, 2002. WHO Publications, 2002,
101. Howard G., Wagenknecht L.E., Burke G.L., i wsp. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 1998, 279, 119-124.
102. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*, 2002, 106, 3143
103. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation publications, 2005,

104. Endo A., Kuroda M., Tsujita Y. ML 236A, ML 236B, and ML 236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *Journal of Antibiotics*, 1976, 29, 1346-1348.
105. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Lipid Research*, 1992, 33, 1569-1582.
106. Rosenson, R.S. 2007, Lipid lowering with statins. Anonymous. <http://www.uptodate.com>,
107. Aguilar-Salinas C.A., Barrett H., Schonfeld G. Metabolic modes of action of the statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis*, 1998, 141, 203-207.
108. Bilheimer D.W., Grundy S.M., Brown M.S., Goldstein J.L. Mevinolin and Colestipol Stimulate Receptor-Mediated Clearance of Low Density Lipoprotein from Plasma in Familial Hypercholesterolemia Heterozygotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1983, 80, 4124-4128.
109. Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986, 232, 34-47.
110. Gaw A., Packard C.J., Murray E.F., i wsp. Effects of simvastatin on ApoB metabolism and LDL subfraction distribution. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1993, 13, 170-189.
111. Davignon Jean. Ongoing clinical trials of pleotropic effects. *Vascular and Risk Management*, 2005, 1, 29-40.
112. O'Driscoll G., Green D., Taylor R.R. Simvastatin, an HMG-Coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function Within 1 Month. *Circulation*, 1997, 95, 1126-1131.
113. Kaesemeyer W.H., Caldwell R.B., Huang J., William Caldwell R. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999, 33, 234-241.
114. Ferrier K.E., Muhlmann M.H., Baguet J.P., i wsp. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002, 39, 1020-1025.
115. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A., i wsp. Inflammation, Pravastatin, and the Risk of Coronary Events After Myocardial Infarction in Patients With Average Cholesterol Levels. *Circulation*, 1998, 98, 839-844.
116. Inoue I., Goto S.I., Mizotani K., i wsp. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: Reduction of mRNA levels for interleukin-1, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in primary endothelial cells. *Life Sciences*, 2000, 67, 863-876.
117. Martinez-Gonzales J., Alfon J., Berrozpe M., Badimon L. HMG-CoA reductase inhibitors reduce vascular monocyte chemoattractant protein-1 expression in early lesions from hypercholesterolemic swine independently of their effect on plasma cholesterol levels. *Atherosclerosis*, 2001, 159, 27-33.
118. Rosenson R.S., Tangney C.C., Casey L.C. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet*, 1999, 353, 983-984.

119. Undas A., Brummel K.E., Musiał J., Mann K.G., Szczeklik A. Simvastatin Depresses Blood Clotting by Inhibiting Activation of Prothrombin, Factor V, and Factor XIII and by Enhancing Factor Va Inactivation. *Circulation*, 2001, 103, 2248-2253.
120. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Statins and Blood Coagulation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2005, 25, 287-294.
121. Szczeklik A., Musiał J. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999, 33, 1286-1293.
122. Aviram M., Rosenblat M., Bisgaier C.L., Newton R.S. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis*, 1998, 138, 271-280.
123. Girona J., La Ville A.E., Sola R., Plana N., Masana L. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *American Journal of Cardiology*, 1999, 83, 846-851.
124. Bellosto S., Arnaboldi L., Gerosa L., i wsp. Statins effect on smooth muscle cell proliferation. *Seminars in Vascular Medicine*, 2004, 4, 347-356.
125. Bellosto S., Ferri N., Arnaboldi L., Bernini F., Paoletti R., Corsini A. Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23,
126. Crisby M., Nordin-Fredriksson G., Shah P.K., Yano J., Zhu J., Nilsson J. Pravastatin Treatment Increases Collagen Content and Decreases Lipid Content, Inflammation, Metalloproteinases, and Cell Death in Human Carotid Plaques : Implications for Plaque Stabilization. *Circulation*, 2001, 103, 926-933.
127. Scharl M., Bocksch W., Koschyk D.H., i wsp. Use of Intravascular Ultrasound to Compare Effects of Different Strategies of Lipid-Lowering Therapy on Plaque Volume and Composition in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* , 2001, 104, 387-392.
128. Mitropoulos K.A., Armitage J.M., Collins R., i wsp. Randomized placebo-controlled study of the effects of simvastatin on haemostatic variables, lipoproteins and free fatty acids. *European Heart Journal*, 1997, 18, 235-241 .
129. Kobashigawa J.A., Katznelson S., Laks H., i wsp. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333, 621-627.
130. Mundy G., Garrett R., Harris S., i wsp. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*, 1999, 286, 1946-1949.
131. Endres M., Laufs U., Huang Z., i wsp. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95, 8880-8885.
132. Lefer A.M., Campbell B., Shin Y.K., Scalia R., Hayward R., Lefer D.J. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation*, 1999, 100, 178-184.

133. Rydlewska-Sadowska W. Echokardiografia kliniczna. Anatomia echokardiograficzna serca i pni tętniczych. W: red. Echokardiografia kliniczna. Instytut Kardiologii Warszawa. 1991, 23-52
134. Devereux RB, de Simone G, Koren MJ. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension. *American Journal of Hypertension*, 1991, 4, 603-607.
135. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 1988, 12, 426-440.
136. Bessen M G.J. Evaluation of left ventricular diastolic function. *Cardiology Clinical*, 1990, 315-322.
137. Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC. Intra- and interobserver reproducibility of Doppler-assessed indexes of left ventricular diastolic function in a population-based study (the Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology*, 1992, 70, 1341-1346.
138. Pasierski T, Miśkiewicz ZC, Pearson AC. Factors influencing transmitral flow velocity in normal and hypertensive subjects. *American Heart Journal*, 1991, 122, 1101-1106.
139. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO. Non-invasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiography and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 7, 518-526.
140. Takatsui H, Mikami T, Urasawa K et al. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 27, 365-371.
141. Kunicka, K. Ocena zależności pomiędzy grubością kompleksu śródbronek-błona środkowa a wybranymi parametrami układu sercowo-naczyniowego w grupie zdrowych mężczyzn. Akademia Medyczna w Gdańsku 2006,
142. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac A. Assessment of arterial compliance by automatic PWV measurements. Validation and clinical application studies. *Hypertension*, 1995, 26, 485-490.
143. Asmar R., Benetos A., London G., i wsp. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Pressure*, 1995, 4, 48
144. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson S.K. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *The New England Journal of Medicine*, 340, 14-22.
145. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., i wsp. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*, 1995, 333, 1301-1308.
146. Downs J.R., Clearfield M., Weis S., i wsp. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 1998, 279, 1615-1622.

147. Collins R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360, 7-16.
148. Kjekshus J., Pedersen T.R. Reducing the risk of coronary events: Evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *American Journal of Cardiology*, 1995, 76,
149. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., i wsp. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New England Journal of Medicine*, 1996, 335, 1001-1009.
150. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 339, 1349-1357.
151. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., i wsp. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2001, 285, 1711-1718.
152. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., i wsp. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2006, 295, 1556-1565.
153. Szmigielski C., Wocial B., Ignatowska-świtalska, Chlewicka I., Gaciong Z. Influence of short-term simvastatin administration on parameters of autonomic nervous system activity and blood pressure in hypercholesterolemic patients with or without hypertension. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2006, 10, 180-189.
154. Glorioso N., Troffa C., Filigheddu F., i wsp. Effect of the HMG-CoA Reductase Inhibitors on Blood Pressure in Patients With Essential Hypertension and Primary Hypercholesterolemia. *Hypertension*, 1999, 34, 1281-1286.
155. Straznicky N.E., Howes L.G., Lam W., Louis W.J. Effects of pravastatin on cardiovascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in patients with hypercholesterolemia and systemic hypertension. *American Journal of Cardiology*, 1995, 75, 582-586.
156. Bona K.H., Thelle D.S. Association between blood pressure and serum lipids in a population: The Tromso study. *Circulation*, 1991, 83, 1305-1314.
157. Laurenzi M., Mancini M., Menotti A., i wsp. Multiple risk factors in hypertension: Results from the Gubbio study. *Journal of Hypertension*, 1990, 8,
158. Castelli W.P., Anderson K. A population at risk. Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham Study. *American Journal of Medicine*, 1986, 80, 23-32.
159. Abetel G., Poget P.N., Bonnabry J.P. Antihypertensive effect of a cholesterol-lowering agent (fluvastatin). Pilot study. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1998, 128, 272-277.
160. Jarai Z., Kapocsi J., Farsang C., i wsp. Effect of fluvastatin on serum lipid levels in essential hypertension. *Orvosi hetilap*, 1996, 137, 1857-1859.

161. Sung B.H., Izzo J., Wilson M.F. Effects of cholesterol reduction on BP response to mental stress in patients with high cholesterol. *American Journal of Hypertension*, 1997, 10, 592-599.
162. Jiang J., Sun C.W., Alonso-Galicia M., Roman R.J. Lovastatin reduces renal vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Hypertension*, 1998, 11, 1222-1231.
163. Roullet J.B., Xue H., Roullet C.M., i wsp. Mevalonate availability affects human and rat resistance vessel function. *Journal of Clinical Investigation*, 1995, 96, 239-244.
164. Verrier R.L., Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: The enduring and the new. *Current Opinion in Cardiology*, 2004, 19, 2-11 .
165. Szramka M., Harriss L., Ninnio D., i wsp. The effect of rapid lipid lowering with atorvastatin on autonomic parameters in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 2007, 117, 287-291.
166. Pehlivanidis A.N., Athyros V.G., Demetriadis D.S., Papageorgiou A.A., Bouloukos V.J., Kontopoulos A.G. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2001, 157, 463-469.
167. Welzig C.M., Shin D.G., Park H.J., Kim Y.J., Saul J.P., Galper J.B. Lipid Lowering by Pravastatin Increases Parasympathetic Modulation of Heart Rate: $G\alpha i2$, a Possible Molecular Marker for Parasympathetic Responsiveness. *Circulation*, 2003, 108, 2743-2746.
168. Von Schacky C. Cardiovascular prevention and rehabilitation. *Internist*, 2004, 45, 182-188.
169. Mathes P. Cholesterol: Blood levels or total risk as a guide to preventive treatment? *Zeitschrift fur Kardiologie*, 2004, 93, 16-20.
170. Kurpesa M., Rechciński T., Trzos E., Wierzbowska K., Krzemińska-Pakuła M. Effect of long term statin treatment on arterial compliance in primary hypertension. *Folia Cardiologica*, 2004, 11, 929-937.
171. Ferrier K.E., Muhlmann M.H., Baguet J.P., i wsp. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002, 39, 1020-1025.
172. Smilde T.J., Van Den Berkmortel F.W., Wollersheim H., Van Langen H., Kastelein J.J., Stalenhoef A.F.H. The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolaemia. *European Journal of Clinical Investigation*, 2000, 30, 473-480.
173. Ichihara A., Hayashi M., Koura Y., Tada Y., Kaneshiro Y., Saruta T. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *Journal of Human Hypertension*, 2005, 19, 103-109.
174. Schlaich M.P., Schmieder R.E. Left ventricular hypertrophy and its regression: Pathophysiology and therapeutic approach: Focus on treatment by antihypertensive agents. *American Journal of Hypertension*, 1998, 11, 1394-1404.

175. Su S.F., Hsiao C.L., Chu C.W., Lee B.C., Lee T.M. Effects of pravastatin on left ventricular mass in patients with hyperlipidemia and essential hypertension. *American Journal of Cardiology*, 2000, 86, 514-518.
176. Nishikawa H., Miura S.I., Zhang B., i wsp. Statins Induce the Regression of Left Ventricular Mass in Patients with Angina. *Circulation Journal*, 2004, 68, 121-125.
177. Anderssen S. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progresion in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis*, 2005, 178, 387-397.
178. Bauersachs J., Galuppo P., Fraccarollo D., Christ M., Ertl G. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation*, 2001, 104, 982-985.
179. Fukuta H., Sane D.C., Brucks S., Little W.C. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: A preliminary report. *Circulation*, 2005, 112, 357-363.
180. Guidelines Committee. 2003, 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Anonymous. http://www.eshonline.org/education/esh2003/home_guidelines.htm,
181. Lisowska A., Musiał W.J., Prokop J., Polaków J., Knapp M. Clinical implications of ultrasonographic assessment of intima-media thickness in peripheral arteries. *Polski Przegląd Kardiologiczny*, 2003, 5, 451-456.
182. Grobbee D.E., Bots M.L. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine*, 1994, 256, 567-573.
183. Psaty B.M., Furberg C.D., Kuller L.H., i wsp. Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly: Initial findings from the cardiovascular health study. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 1287-1291.
184. Cuspidi C., Boselli L., Bragato R., i wsp. Echocardiographic and ultrasonographic evaluation of cardiac and vascular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Cardiology*, 1992, 305-311.
185. Vaudo G., Schillaci G., Evangelista F., Pasqualini L., Verdecchia P., Mannarino E. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, 2000, 324-331.
186. Simon A., Gariepy J., Chironi G., Megnien J.L., Levenson J. Intima-media thickness: A new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *Journal of Hypertension*, 2002, 20, 159-169.
187. Howard G., Sharrett A.R., Heiss G., i wsp. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke*, 1993, 1297-1304.
188. Selzer R.H., Hodis H.N., Kwong-Fu H., i wsp. Evaluation of computerized edge tracking for quantifying intima-media thickness of the common carotid artery from B-mode ultrasound images. *Atherosclerosis*, 1994, 111, 1-11.

189. Touboul P.-J., Hennerici M.G., Meairs S., i wsp. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovascular Diseases*, 2004, 346-349.
190. Salonen R., Nyyssonen K., Porkkala E., i wsp. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation*, 1995, 92, 1758-1764.
191. Mercuri M., Bond M.G., Sirtori C.R., i wsp. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population: The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *American Journal of Medicine*, 1996, 101, 627-634.
192. De Groot E., Jukema J.W., Montauban Van Swijndregt A.D., i wsp. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: A report of the regression growth evaluation statin study (REGRESS). *Journal of the American College of Cardiology*, 1998, 31, 1561-1567.
193. Furberg C.D., Adams J., Applegate W.B., i wsp. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation*, 1994, 90, 1679-1687.
194. Smilde T.J., Van Wissen S., Wollersheim H., Trip M.D., Kastelein J.J.P., Stalenhoef A.F.H. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): A prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2001, 357, 577-581.
195. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L., i wsp. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: A randomized, controlled clinical trial. *Annals of Internal Medicine*, 1996, 124, 548-556.
196. Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A., i wsp. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS): A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276, 785-791.
197. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., i wsp. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*, 2000, 1503-1510.
198. Simon A., J., Moyses D., Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation*, 2001, 103, 2949-2954.
199. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L., Wedel H., Berglund G. Low-Dose Metoprolol CR/XL and Fluvastatin Slow Progression of Carotid Intima-Media Thickness : Main Results From the beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*, 2001, 103, 1721-1726.
200. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M., i wsp. Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial. *Circulation*, 2002, 106, 2422-2427.
201. Kang S., Wu Y., Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2004, 177, 433-442.

