

Duże dawki simwastatyny stosowane w ostrych zespołach wieńcowych a dopplerowskie wskaźniki czynności śródbłónka w obserwacji odległej

High simvastatin doses in acute coronary syndromes and doppler indices of endothelial function in long-term observation

Katarzyna Mizia-Stec^{1,2}, Zbigniew Gąsior¹, Barbara Zahorska-Markiewicz²,
 Ewa Jastrzębska-Maj¹, Szymon Gomułka¹ i Magdalena Mizia¹

¹Klinika Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

²Katedra Patofizjologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Abstract

Background: *There is an increasing evidence that statins exert pleiotropic effects, e.g., they modify vascular dysfunction observed in coronary artery disease. The aim of the study was to compare the influence of standard and high doses statin therapies in acute coronary syndromes on the flow-mediated dilatation (FMD) in long-term follow-up.*

Material and methods: *We examined 44 patients with acute coronary syndrome randomized into two groups: Group S (+) consisted of 22 patients with acute coronary syndromes who were administered high doses of simvastatin (80 mg per day) over a period of one month from cardiac event; group S (–) included 22 patients with acute coronary syndromes treated by standard doses of statins. After one-year observation, clinical data, pharmacotherapy, comorbidities and FMD were all assessed. FMD was measured as the percent change of BA diameter after 3 min occlusion (FMD%), and after nitroglycerin administration (NTG-MD%).*

Results: *In one year-follow-up we did not find any difference between clinical data of the groups examined. However differences in FMD% were noted — higher values of FMD% were observed in the group S (+) in comparison to the group S (–). The NTG-MD% were comparable in the study groups.*

Conclusions: *High doses of simvastatin used in acute coronary syndrome regardless of serum lipids are of positive value for endothelial function improvement in long-term observation.* (Folia Cardiol. 2004; 11: 425–432)

endothelial dysfunction, flow-mediated vasodilatation, simvastatin, acute coronary syndrome

Wstęp

Liczne badania kliniczne nad prewencją pierwotną [1] i wtórną [2, 3] choroby wieńcowej potwierdziły skuteczność statyn w poprawie rokowania. Coraz więcej jest również doniesień na temat korzyści płynących z wczesnego stosowania tej grupy leków u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi [3–6].

Adres do korespondencji: Dr med. Katarzyna Mizia-Stec
 Klinika Kardiologii Śl.AM
 ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice
 tel./faks (0 32) 252 74 07
 e-mail: biboch@slam.katowice.pl, kmizia@op.pl
 Nadesłano: 19.02.2004 r. Przyjęto do druku: 23.03.2004 r.

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują na szerokie spektrum mechanizmów działania statyn, które mogą być potencjalnie istotne w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych. Na szczególną uwagę zasługuje hamowanie lokalnej i systemowej reakcji zapalnej, poprawa czynności śródbłonna, działanie przeciwzakrzepowe i antyagregacyjne oraz stabilizacja blaszki miażdżycowej [7, 8].

Część wymienionych efektów działania pośrednio wynika z hamowania 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG CoA) reduktazy. Przez kompetycyjne hamowanie tego enzymu statyny ograniczają nie tylko syntezę cholesterolu, ale również syntezę izoprenoidów będących substratem do potranlacyjnej modyfikacji białek Ras i Rho [8, 9]. Aktywne białka Ras/Rho są ważnym elementem kaskady sygnałów wywołujących transkrypcję genów zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego, w procesy różnicowania komórek i apoptozę. Wydaje się, że zmniejszenie puli aktywnych białek Ras/Rho prowadzi do zahamowania aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, a przez to zmniejszenia ekspresji molekuł adhezyjnych i cytokin prozapalnych oraz nasilenia ekspresji śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (NO) [8, 9].

W chorobie wieńcowej stwierdzono upośledzoną czynność rozkurczową naczyń zależną od dysfunkcji śródbłonna. Zmiany te mają charakter ogólnoustrojowy, a ich prawdopodobną przyczyną jest niedobór NO. Statyny mogą zwiększyć biodostępność NO, zarówno w mechanizmie zależnym, jak i niezależnym od działania hipolipemicznego [8, 9].

Dopplerowskim wykładnikiem funkcji śródbłonna jest badanie przepływu przez tętnicę ramienną (BA, *brachial artery*) i ocena indukowanej przepływem wazodylatacji (FMD, *flow-mediated dilatation*). Jak wykazano w doświadczeniach *in vitro* oraz *in vivo*, na zwiększony przepływ krwi naczynie reaguje dylatacją, a kluczową rolę w tej reakcji odgrywa śródbłonkowe wydzielanie NO pod wpływem bodźców mechanicznych [10, 11].

Coraz więcej jest doniesień na temat przydatności badania FMD w ocenie osób z chorobą wieńcową. Opublikowano także pierwsze prace dotyczące poprawy czynności śródbłonna pod wpływem skutecznego leczenia ostrych zespołów wieńcowych [12].

Celem niniejszego artykułu jest odpowiedź na pytanie, czy duże dawki statyn (80 mg simwastytyny na dobę) podawane w ostrym zespole wieńcowym wpływają na funkcję śródbłonna ocenianą za pomocą FMD w obserwacji odległej.

Material i metody

Do badania włączono 44 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi: 12 z niestabilną chorobą wieńcową (klasa IIIB wg Braunwalda), 32 z ostrym zawałem serca leczonych inwazyjnie w Klinice Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w okresie od czerwca do października 2002 r.

Zgodnie z protokołem badania pacjentów przydzielono losowo do następujących grup:

- grupa S (+) — chorzy otrzymujący 80 mg simwastatyny na dobę przez miesiąc od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, a następnie 20 mg simwastatyny na dobę;
- grupa S (-) — grupa leczona standardowo, w której kontynuowano dotychczasową terapię hipolipemizującą, a przy jej braku włączano statyny w dawce ustalonej z uwzględnieniem lipidogramu. Badani otrzymywali następujące leki: atorwastatyna (n = 7; średnia dawka: 18,0 ± ± 1,3 mg/d.), simwastatyna (n = 11; średnia dawka: 18,3 ± 0,9 mg/d.), prawastatyna (n = 4; średnia dawka: 20 mg/d.).

Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: współistniejące stany zapalne oraz choroby nowotworowe (stwierdzone na podstawie badań klinicznych, laboratoryjnych, a w niektórych przypadkach konsultacji specjalistycznych); przebyty zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy; zmiany wyjściowe w zapisie EKG, które utrudniały interpretację.

Stan pacjentów oceniano w momencie włączenia do badania oraz po rocznej obserwacji.

U wszystkich chorych wykonywano:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- badania laboratoryjne (stężenia lipidów w surowicy krwi, aktywność kinazy kreatynowej i frakcji MB kinazy kreatynowej);
- zapis EKG (badanie stanowiło kryterium diagnostyczne);
- badanie echokardiograficzne (oceniano frakcję wyrzutową lewej komory (EF, *ejection fraction*) wskaźnik kurczliwości (WMSI, *wall motion score index*), masę lewej komory (LVM, *left ventricular mass*), wskaźnik masy mięśnia lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*);
- koronarografię (wyróżniono 1-, 2- i 3-naczyniową chorobę wieńcową).

U wszystkich badanych uzyskano także dane na temat palenia tytoniu (wyróżniono chorych, którzy nigdy nie palili tytoniu; pacjentów, którzy palili w przeszłości, tj. od co najmniej 3 miesięcy nie palą; aktualnych palaczy tytoniu) oraz chorób współistniejących (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca).

Po roku przeprowadzono badanie kontrolne, które obejmowało ocenę parametrów klinicznych (z wyjątkiem koronarografii), rozszerzoną o dopplerowską ocenę czynności śródbrionka (FMD).

Oceniano przepływ i wymiar tętnicy ramiennej w warunkach podstawowych, po 3 min okluzji oraz po podaniu nitrogliceryny, wyznaczając procentową zmianę średnicy naczynia (odpowiednio: FMD% i NTG-MD%). Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi *American College of Cardiology* (ACC) [13].

Nasilenie dolegliwości dławicowych określano, używając klasyfikacji Kanadyjskiego Towarzystwa Chorób Serca i Naczyń (CCS, *Canadian Cardiovascular Society*). Oceniano także liczbę incydentów wieńcowych w ciągu roku obserwacji w każdej z badanych grup.

Analiza statystyczna

Bazę danych materiału klinicznego utworzono w arkuszu kalkulacyjnym EXCEL v. 2000 firmy Microsoft. Tak sporządzoną bazę danych poddano analizie statystycznej, wykorzystując standardowe procedury statystyczne [14].

W statystycznej analizie opisowej zmiennych logicznych opierano się na ich wartościach odsetkowych. W statystycznej analizie zmiennych liczbowych obliczano: średnią arytmetyczną, błąd standardowy średniej i w niektórych przypadkach wartości mediany.

W przypadku zmiennych charakteryzujących się rozkładem normalnym do porównania dwóch wartości średnich w dwóch różnych grupach stosowano test *t*-Studenta (poprzedzony testem Fishera sprawdzającym jednorodność wariancji) dla zmiennych niepowiązanych. W przypadku zmiennych charakteryzujących się rozkładem odbiegającym od normalnego do porównania dwóch grup stosowano test U Manna-Whitneya. Do oceny częstości występowania wybranych cech nominalnych (jakościowych) stosowano test niezależności χ^2 , uzupełniony w razie potrzeby o poprawkę Yatesa. We wszystkich weryfikacjach za pomocą testów statystycznych przyjmowano następujące poziomy znamienności statystycznej: $p \geq 0,05$ — brak znamienności statystycznej; $p < 0,05$ — znamienność statystyczna.

Wyniki

Charakterystyka kliniczna grup badanych

Do badania włączono 44 chorych z ostrym zespołem wieńcowym — u 12 chorych rozpoznano niestabilną chorobę wieńcową klasy IIIB według Braunwalda (śr. wieku $51,8 \pm 8,5$ roku; czas trwania objawów choroby wieńcowej — zakres: od 2 dni do 16 lat; śr. $2,8 \pm 1,2$ roku); natomiast u 32 badanych

postawiono diagnozę ostrego zawału serca (śr. wieku: $51,7 \pm 10,6$ roku; czas trwania objawów choroby wieńcowej — zakres: 2 h – 11 lat; śr. $2,7 \pm 1,3$ roku).

Chorzy z ostrym zawałem serca charakteryzowali się następującymi rutynowo określonymi parametrami: średni czas od początku bólu zawałowego: $5,6 \pm 1,0$ h, średnia wartość maksymalnej aktywności kinazy kreatynowej: $2329,7 \pm 55,8$ j.m./l; średnia wartość maksymalnej aktywności izoformy MB kinazy kreatynowej: $452 \pm 16,8$ j.m./l; maksymalne uniesienie odcinka ST: $5,1 \pm 0,7$ mm.

U wszystkich pacjentów wykonano w trybie pilnym koronarografię z równoczesną plastyką (i założeniem stentu u 31 chorych), uzyskując przepływ w skali TIMI: TIMI 3 u 37 chorych (88,6%), TIMI 2 u 5 chorych (11,4%).

Po uwzględnieniu przeprowadzonej randomizacji porównano wyniki badań chorych w zależności od stosowania dużych dawek simwastatyny: grupa S (+) vs. grupa S (-). Porównanie parametrów klinicznych wyznaczonych wyjściowo w badanych grupach nie wykazało istotnych różnic (tab. 1).

Badane grupy nie różniły się pod względem wieku, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), parametrów lipidowych, czynności skurczowej i masy lewej komory, zaawansowania zmian w koronarografii, danych na temat palenia tytoniu oraz chorób współistniejących.

Charakterystyka kliniczna grup badanych po roku obserwacji

Po rocznej obserwacji nie znaleziono różnic w charakterystyce klinicznej chorych z wyróżnionych grup. Średnie wartości BMI, parametrów lipidowych, parametrów czynności skurczowej lewej komory były porównywalne (tab. 2). Badane grupy nie różniły się także pod względem liczby przebytych kolejnych ostrych incydentów wieńcowych podczas rocznej obserwacji. Również nasilenie dolegliwości dławicowych w trakcie badania kontrolnego było porównywalne: grupa S (+): CCS $1,8 \pm 0,5$, grupa S (-): CCS $1,9 \pm 0,4$.

Badane grupy były także porównywalne pod względem częstości stosowania:

- kwasu acetylosalicylowego: grupa S (+) — 95%, grupa S (-) — 95%;
- β -blokerów: grupa S (+) — 82%, grupa S (-) — 77%;
- inhibitorów konwertazy angiotensyny: grupa S (+) — 59%, grupa S (-) — 64%;
- nitratów: grupa S (+) — 46%, grupa S (-) — 44%.

Stwierdzono natomiast istotną różnicę w endogennej zdolności rozkurczowej tętnicy ramiennej

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanych w momencie włączenia do badania**Table 1.** Baseline clinical characteristics

	Grupa S (+)	Grupa S (-)	p
n	22	22	
Zawał serca/niestabilna choroba wieńcowa	15 (68,2%)/7 (31,8%)	17 (77,3%)/5 (22,7%)	NS
Wiek (lata)	49,4 ± 10,5	54,3 ± 10,5	NS
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	27,6 ± 4,0	26,6 ± 5,2	NS
Cholesterol całkowity [mg/dl]	231,6 ± 67,4	227,1 ± 54,0	NS
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	47,4 ± 2,5	49,4 ± 1,3	NS
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	140,6 ± 57,4	140,9 ± 40,9	NS
Triglicerydy [mg/dl]	188,3 ± 121,9	153,6 ± 70,6	NS
Wskaźnik masy mięśnia lewej komory [g/m ²]	141,4 ± 39,0	159,1 ± 42,7	NS
Frakcja wyrzutowa	49,0 ± 6,7%	45,0 ± 8,2%	NS
Wskaźnik kurczliwości	1,349 ± 0,24	1,526 ± 0,39	NS
Koronarografia:			
1-naczyniowa choroba wieńcowa	8 (36,4%)	7 (31,8%)	NS
2-naczyniowa choroba wieńcowa	2 (9,1%)	4 (18,2%)	
3-naczyniowa choroba wieńcowa	12 (54,5%)	11 (50,0%)	
Palenie tytoniu:			
aktywny palacz	11 (50,0%)	12 (54,5%)	NS
były palacz	4 (18,2%)	4 (18,2%)	NS
osoba nigdy niepaląca	7 (31,8%)	5 (22,7%)	NS
Choroby współistniejące:			
nadciśnienie tętnicze	11/50,0%	13/59,1%	NS
cukrzyca	3/13,6%	5/22,7%	NS

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna badanych po roku obserwacji**Table 2.** Clinical characteristics after one-year follow-up

	Grupa S (+)	Grupa S (-)	p
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	28,1 ± 2,8	26,8 ± 4,3	NS
Cholesterol całkowity [mg/dl]	195,2 ± 47,0	190,2 ± 38,0	NS
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	51,3 ± 9,5	51,7 ± 14,8	NS
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	113,8 ± 44,0	113,5 ± 36,3	NS
Triglicerydy [mg/dl]	150,2 ± 58,2	127,6 ± 50,9	NS
Wskaźnik masy mięśnia lewej komory [g/m ²]	151,3 ± 27,4	157,0 ± 36,7	NS
Frakcja wyrzutowa	49,0 ± 5,6%	48,2 ± 9,2%	NS
Wskaźnik kurczliwości	1,33 ± 0,24	1,49 ± 0,39	NS
Incydenty ostrego zespołu wieńcowego w rocznej obserwacji	5 (22,7%)	6 (27,3%)	NS

(FMD%). U pacjentów leczonych dużymi dawkami simwastatyny wartości FMD% były istotnie wyższe niż u osób leczonych standardowo. Zdolność rozkurczowa tętnicy ramiennej pod wpływem egzogennej nitrogliceryny (NTG-MD%) była w obu grupach porównywalna (tab. 3).

Dyskusja

W pracy przedstawiono wyniki rocznej obserwacji dwóch grup chorych, u których wystąpił ostry incydent wieńcowy. Przez miesiąc od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego pacjentów leczono du-

Tabela 3. Indukowana przepływem wazodylatacja (FMD) po roku od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego w grupie S (+) i grupie S (-)**Table 3.** Flow-mediated dilatation (FMD) after one-year observation in group S (+) and group S (-)

	Grupa S (+)	Grupa S (-)	p
BA [mm]	41,5 ± 5,0	40,7 ± 6,9	NS
FMD%	10,2 ± 4,8	7,3 ± 4,3	< 0,05
NTG-MD%	15,2 ± 5,9	13,9 ± 8,6	NS

BA (*brachial artery*) — przepływ przez tętnicę ramienną, FMD% — odsetkowa wartość zmiany średnicy naczynia w warunkach podstawowych i po 3-minutowej okluzji, NTG-MD% — zdolność rozkurczowa tętnicy ramiennej pod wpływem egzogennej nitrogliceryny

zymi dawkami simwastatyny lub standardowo. Nie stwierdzono różnic w charakterystyce klinicznej badanych grup, zarówno wyjściowo, jak i po rocznej obserwacji. Chorzy nie różnili się także częstością występowania incydentów wieńcowych w ciągu roku badania.

Równocześnie po roku obserwacji stwierdzono korzystne zmiany profilu lipidowego, co należy wiązać ze stosowaniem statyn. Na obserwowaną poprawę mogły wpłynąć pewne czynniki, które nie podlegały ocenie, np. dieta. Trzeba zaznaczyć, że w obu grupach stężenia lipidów po roku obserwacji były jednak zbliżone. Równocześnie stwierdzono korzystny wpływ leczenia dużymi dawkami simwastatyny na funkcję śródbłonka — FMD% była istotnie większa w grupie S (+). Zdolność rozkurczowa naczynia pod wpływem egzogennej nitrogliceryny, a więc niezależna od czynności śródbłonka, była porównywalna w obu grupach.

Powyższe wyniki wskazują na korzystny wpływ miesięcznej terapii dużymi dawkami simwastatyny na funkcję śródbłonka po roku od wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego. Obserwowany efekt najpewniej wynika z pozalipidowego działania statyn. Badanie nie pozwala jednak określić, jaki mechanizm działania dużych dawek simwastatyny stosowanej w ciągu miesiąca od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego wpływa na wyniki obserwowane po roku.

Z pewnością pierwszy miesiąc od wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego jest szczególnie istotny dla dalszego przebiegu choroby wieńcowej. Wydaje się, że leczenie stosowane w tym okresie może modyfikować czynność śródbłonka w obserwacji odległej. Analogiczne obserwacje poczyniono w innych badaniach klinicznych, w których oceniano odległy wpływ leczenia stosowanego w okresie ostrego incydentu wieńcowego [4, 5, 15, 16].

Należy brać pod uwagę różne potencjalne mechanizmy działania statyn.

Jak zaznaczono we wstępie, pod wpływem statyn dochodzi do zmniejszenia aktywacji białek Rho, co m.in. prowadzi do nasilenia ekspresji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS), a także zmniejszenia produkcji wolnych rodników inaktywujących NO [8, 9]. Jednocześnie statyny mogą wpływać na stan napięcia ściany naczyniowej przez modulację ekspresji innych czynników wazoaktywnych, np. endoteliny I [16], czy też przez regulację napływu jonów wapnia do komórek mięśni gładkich ściany naczynia [8]. Wydaje się, że te mechanizmy działania są szczególnie istotne dla wyników niniejszej pracy.

Trzeba jednak pamiętać, że inne znane pozalipidowe mechanizmy działania statyn także mogą mieć korzystny wpływ na funkcję śródbłonka i reaktywność ściany naczyniowej. Zarówno hamowanie lokalnej oraz systemowej reakcji zapalnej [7, 8], jak i bezpośrednie działanie antyproliferacyjne w stosunku do makrofagów i komórek mięśni gładkich naczyń [17] mogą odgrywać pewną rolę. Podobne uwagi dotyczą obserwowanej pod wpływem statyn przebudowy blaszek miażdżycowych — badania immunohistochemiczne ujawniły znaczące zmniejszenie ilości makrofagów i limfocytów T, zmniejszenie aktywności metaloproteiny 2 i wzrost zawartości kolagenu w blaszkach miażdżycowych u chorych otrzymujących prawastatynę [18]. Istotne dla interpretacji wyników przedstawionej pracy wydaje się także doniesienie o wpływie statyn na procesy reendotelizacji. Stwierdzono, że leki te, zwiększając ilość krążących komórek progenitorowych śródbłonka, nasilają procesy reendotelizacji i angiogenezy, a przez to wywierają stabilizujący wpływ na przebieg ostrych zespołów wieńcowych [7]. Być może ten mechanizm, szczególnie istotny w pierwszym miesiącu od wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego, oddziałuje na różnice w reaktywności naczyń po roku obserwacji.

Z kolei wydaje się, że wpływ statyn na procesy krzepnięcia zależy od działania hipolipemizującego. Z tego powodu najpewniej nie miał istotnego znaczenia dla obserwowanych przez autorów niniejszej pracy różnic w FMD.

Jak już zaznaczono, korzystne efekty pozalipidowego działania statyn potwierdzono w dużych badaniach klinicznych dotyczących prewencji pierwotnej, np. *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS) [1] i wtórnej choroby wieńcowej, np. *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE), *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease* (LIPID), *Heart Protection Study* (HPS) [2, 5, 19]. Coraz więcej jest też danych, np. badania *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cho-*

*lesterol Lowering (MIRACL), Lipid-Coronary Artery Disease (L-CAD), Fluvastatin on Risk Diminishing After Acute Myocardial Infarction (FLORIDA) [3, 4, 6] o korzystnym wpływie statyn na przebieg ostrych zespołów wieńcowych. Badaniem zbliżonym pod względem metodyki i uzyskanych wyników do opisanego w niniejszej pracy jest badanie *Reduction of Cholesterol and Ischaemia and Function of the Endothelium (RECIFE) [12].* Prowadzono je u chorych z ostrym zespołem wieńcowym, którym przydzielono losowo do grupy otrzymującej prawastatynę lub placebo. Po 6 tygodniach leczenia stwierdzono istotne zwiększenie FMD w grupie otrzymującej statynę, które nie zależało od działania hipolipemizującego leku.*

Stroes i wsp. także wykazali, że upośledzona zdolność rozkurczowa naczyń u osób z hipercholesterolemią wraca do normy po krótkotrwałej terapii statyną [20].

Wyniki uzyskane przez autorów niniejszej pracy wskazują na korzystny wpływ stosowania statyn w ostrych zespołach wieńcowych. Wydaje się, że wobec ugruntowanej już pozycji tej grupy leków w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych w przyszłości będzie brać się pod uwagę także ich wpływ odległy na czynność śródbłonna. Wyniki przedstawionych obserwacji wskazują, że znaczenie może też mieć dawka stosowanych leków.

Metoda dopplerowskiej oceny przepływu w tętnicy ramiennej i indukowanej przepływem wazody-

latacji ma wiele ograniczeń [11, 13]. W cytowanych pracach brak jednolitej metodologii przeprowadzanych badań. Część z nich prowadzono przed opublikowaniem przez ACC wytycznych [13] dotyczących metodyki badania. Na uzyskane wyniki wpływa wiele niezależnych czynników, takich jak wiek, średnica ramienia czy wreszcie współwystępowanie cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu oraz chorób naczyń obwodowych [21–26]. Dlatego warto podkreślić jednolitość badanych grup przedstawionych w opisanym badaniu. Niemniej jednak metoda ta znajduje zastosowanie praktyczne, m.in. w ocenie ryzyka powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego [27].

Zaburzenie zdolności rozkurczowej naczynia jest jednym z wykładników dysfunkcji śródbłonna u osób z chorobą wieńcową. Wskazana wydaje się więc jednoczesna ocena innych funkcji śródbłonna zaangażowanych w utrzymanie homeostazy ściany naczynia, np. markerów reakcji zapalnej i krzepnięcia. W przyszłości należałoby także ocenić skuteczność innych dawek statyn i różnych okresów ich stosowania.

Wnioski

Duże dawki simwastatyny zastosowane w ostrym zespole wieńcowym bez względu na stężenie lipidów w surowicy krwi wywierają odległy, korzystny wpływ na czynność śródbłonna.

Streszczenie

Wstęp: Statyny poza działaniem hipolipemizującym wykazują właściwości modyfikujące czynność śródbłonna. Celem badania było porównanie wpływu standardowych i dużych dawek statyn stosowanych w ostrych zespołach wieńcowych na indukowaną przepływem wazodylację (FMD) w obserwacji odległej.

Materiał i metody: Badaniem objęto 44 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, których w sposób losowy przydzielono do dwóch grup badanych: grupa S (+) obejmowała 22 chorych, którym podawano duże dawki simwastatyny (80 mg dziennie) przez miesiąc od włączenia do badania; grupa S (–) obejmowała 22 osoby z ostrymi zespołami wieńcowymi leczone standardowymi dawkami statyn. Po rocznej obserwacji wykonano dopplerowskie badanie przepływu przez tętnicę ramienną. Oceniano przepływ i wymiar naczynia w warunkach podstawowych, po 3 min okluzji oraz po podaniu nitrogliceryny, wyznaczając procentową zmianę średnicy naczynia (odpowiednio: FMD% i NTG-MD%).

Wyniki: Po rocznej obserwacji nie stwierdzono różnic w charakterystyce klinicznej badanych grup. Natomiast wykazano, że endogenna zdolność rozkurczowa (FMD%) u chorych leczonych dużymi dawkami simwastatyny jest istotnie większa niż w grupie S (–). Zdolność rozkurczowa tętnicy ramiennej pod wpływem egzogennej nitrogliceryny (NTG-MD%) była porównywalna w obu grupach.

Wnioski: *Duże dawki simwastatyny zastosowane w ostrym zespole wieńcowym bez względu na stężenia lipidów w surowicy krwi wywierają odległy, korzystny wpływ na czynność śródbłonna.* (Folia Cardiol. 2004; 11: 425–432)

dysfunkcja śródbłonna, wazodylatacja zależna od przepływu, simwastatyna

Piśmiennictwo

1. West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440–1445.
2. 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 Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349–1357.
3. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. i wsp. Effects of atorvastatin on early recurrent events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
4. Arntz H.R., Agrawal R., Wunderlich W. i wsp. Beneficial effects of pravastatin (\pm cholestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the Randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] study). *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 1293–1298.
5. 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. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1001–1009.
6. Fluvastatin on Risk Diminishing After Acute Myocardial Infarction (FLORIDA). American College of Cardiology annual meeting; Orlando, FL 2001.
7. Sposito A.C., Chapman M.J. Statin Therapy in Acute Coronary Syndromes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 1524–1538.
8. Takemoto M., Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 1712–1719.
9. Laufs U., Endres M., Custodis F. i wsp. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTP-ase gene transcription. *Circulation* 2000; 102: 3104–3110.
10. Kuvin J.T., Karas R.H. Clinical utility of endothelial function testing. Ready for prime time? *Circulation* 2003; 107: 3243–3247.
11. Faulx M.D., Wright A.T., Hoit B.D. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am. Heart J.* 2003; 145: 943–951.
12. Dupuis J, Tardif J.C., Cernacek P., Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) Trial. *Circulation* 1999; 99: 3227–3233.
13. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. i wsp. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 257–265.
14. Maliński M, Szymuszal J. Współczesna statystyka matematyczna w medycynie w arkuszach kalkulacyjnych. Zakład Poligrafii ŚAM, Katowice 1999.
15. Heeschen C., Hamm C.W., Laufs U., Snapinn S., Bohm M., White H.D. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446–1452.
16. Wolfrum S., Jensen K.S., Liao J.K. Endothelium-dependent effects of statins. *arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 729–736.
17. Dichtl W., Dulak J., Frick M. i wsp. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 58–63.
18. Crisby M., Nordin-Fredriksson G., Shah P.K., Yano J., Zhu J., Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques; implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 926–933.
19. Metcalfe R.S., Dawson S., Milne R.J. Heart Protection Study. *Lancet* 2003; 361: 528–530.
20. Stroes E.S., Koomans H.A., de Bruin T.W., Rabelink T.J. Vascular function in the forearm of hypercholesterolemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995; 346: 467–471.
21. Sondergaard E., Moller J.E., Egstrup K. Relationship between vascular dysfunction in peripheral arteries and ischaemic episodes during daily life in patients with ischemic heart disease and hypercholesterolemia. *Am. Heart J.* 2002; 144: 108–114.
22. Sung J., Ouyang P., Bacher A.C. i wsp. Peripheral endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation

- in associated with left ventricular mass in older persons with hypertension. *Am. Heart J.* 2002; 144: 39–44.
23. Perticone F., Cerevalo R., Pujia A. i wsp. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191–196.
 24. Ceriello A., Taboga C., Tonutti L. i wsp. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation. Effect of Short- and Long-Term Simvastatin Treatment. *Circulation* 2002; 106: 1211–1218.
 25. Holubkov R., Karas R.H., Pepine C.J. i wsp. Large brachial artery diameter is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Am. Heart J.* 2002; 143: 802–807.
 26. Fichtlscherer S., Rosenberger G., Walter D.H., Breuer S., Dimmler S., Zeiher A.M. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000–1006.
 27. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–1906.