

Wpływ leczenia atorwastatyną na stopień niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową

The influence of atorvastatin therapy on myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris

Marek Moga

Oddział Kardiologiczny Szpitala Zespołonego im. Ludwika Perzyny w Kaliszu

Abstract

Background: *Additional action of statins on the vascular endothelium seems to improve the perfusion of the ischemic organs supplied by atherosclerotic arteries. An assessment of the influence of a short-term atorvastatin therapy on the basic exercise testing (ET) parameters has been carried out in a group of patients (pts) suffering from stable angina pectoris in order to check the early action of statins on the coronary circulation.*

Material and methods: *A group of 29 pts, aged 57 ± 14 , with angiographically confirmed coronary heart disease have been treated. Having passed the ET, they were assigned at random either to a group receiving 60 mg of atorvastatin a day for 30 days, or to the other group receiving placebo. ET was repeated after 30 days, and the two groups were given atorvastatin and placebo alternately. At the end of the whole observation period ET was repeated.*

Results: *In comparison with the initial examination, the 30-day atorvastatin treatment significantly reduced the level of the effort myocardial ischemia measured by maximum ST segment depression and by the sum of all the ST segment depressions at the same stage of effort. Placebo did not change any ET electrocardiographic parameters. There was no substantial influence of atorvastatin and placebo on the heart rate or blood pressure recorded. The diagnostic changes of ST segment in ECG at the same stage of ET did not correlate statistically with the changes of cholesterol total density and fraction of LDL cholesterol in blood, either after the atorvastatin treatment or receiving placebo. Thirty-day atorvastatin treatment considerably reduced the level of density of atherosclerotic lipids (cholesterol total, LDL cholesterol fraction and triglyceride) in blood, compared to the initial point. There was no influence of the administered placebo on the density level of the compounds recorded.*

Conclusions: *The achieved results prove that short-term atorvastatin therapy reduces the electrocardiographic parameters of the effort myocardial ischemia. The recorded improvement of the ET parameters is obviously due to the reduction of dysfunction of vascular endothelium, taking into consideration that the period of atorvastatin treatment was relatively short. (Folia Cardiol. 2005; 12: 471–480)*

stabile angina pectoris, myocardial ischemia, atorvastatin

Adres do korespondencji: Dr med. Marek Moga
Oddział Kardiologiczny Szpitala Zespołonego im. L. Perzyny
ul. Poznańska 79, 62–800 Kalisz
tel. (0 62) 765 17 56, faks (0 62) 767 72 45
e-mail: marekmoga@poczta.onet.pl
Nadesłano: 9.02.2005 r. Przyjęto do druku: 16.03.2005 r.

Wstęp

Dzięki swoim szczególnym właściwościom inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), czyli statyny, znalazły zastosowanie w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (IHD, *ischemic heart disease*). Jednak dodatkowe plejotropowe działania tych leków, głównie wpływ na śródbłonek naczyniowy, prawdopodobnie mogą odgrywać rolę nie tylko w ostrych zespołach wieńcowych, ale również w poprawie ukrwienia mięśnia sercowego zaopatrywanego przez zwężone tętnice wieńcowe u chorych ze stabilną dławicą piersiową. Gdyby działanie statyn dotyczyło głównie regresji blaszki miażdżycowej, kliniczne efekty terapii w zakresie ukrwienia mięśnia sercowego powinny nastąpić po upływie kilku miesięcy. Uzyskanie poprawy przebiegu stabilnej choroby wieńcowej w okresie dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia stanowiłoby argument potwierdzający koncepcję bezpośredniego działania inhibitorów reduktazy HMG-CoA na czynność śródbłonna.

Poprzez poprawę reaktywności tętnic wieńcowych statyny działają kardioprotekcyjnie na zakres niedokrwienia mięśnia sercowego. Zmniejszenie niedokrwienia miokardium po terapii inhibitorami reduktazy HMG-CoA obrazują opublikowane badania kliniczne, w których wykorzystano elektrokardiograficzną próbę wysiłkową (ET, *exercise testing*) [1–5], zapis EKG metodą Holtera [6, 7], scyntyografię perfuzyjną serca (SPECT, *single photon emission computer tomography*) [8] i tomografię pozytronowo-emisyjną [9]. Podczas tych prób leczono różnymi statynami w różnych dawkach.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA można uznać za leki przeciwmiażdżycowe, ponieważ zmniejszają całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe nawet wówczas, gdy stężenie cholesterolu frakcji LDL nie jest główną składową profilu ryzyka. Dołączone do klasycznych leków wieńcowych u pacjentów z nieznacznie podwyższonym stężeniem aterogennych lipidów mogłyby więc zredukować stopień wysiłkowego niedokrwienia mięśnia sercowego.

Celem niniejszej pracy było określenie wpływu 30-dniowej terapii atorwastatyną w dawce 60 mg/d. dodanej do konwencjonalnego leczenia stabilnej dławicy piersiowej na stopień niedokrwienia mięśnia sercowego na podstawie oceny ET u pacjentów z prawidłowym lub granicznym stężeniem aterogennych lipidów w surowicy krwi.

Materiał i metody

Próbie kliniczną przeprowadzono u 29 pacjentów w wieku 57 ± 14 lat (w tym u 2 kobiet).

Kryteriami włączenia do badania były:

- stabilna dławica piersiowa potwierdzona 50-procentowym lub większym zwężeniem przynajmniej jednej z nasierdziowych tętnic wieńcowych bądź przebyty (≥ 8 tygodni) zawał serca z patologicznym załamkiem Q;
- dodatni wynik ET na bieżni ruchomej;
- stężenie cholesterolu całkowitego poniżej 250 mg/dl;
- niestosowanie dotychczas terapii hipolipemizującej.

Za kryteria wykluczające z badań uznano:

- niestabilną dławicę bolesną;
- ostry zawał serca;
- przebycie zabiegu kardiochirurgicznego pomostowania tętnic wieńcowych;
- przebycie zabiegu przezskórnej koronaroplastyki w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- niedostatecznie farmakologicznie kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- wadę zastawkową serca;
- kardiomiopatię przerostową;
- niewydolność serca ($>$ III klasy wg NYHA);
- przebycie udaru mózgu w okresie ostatnich 5 lat;
- objawy miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych;
- niewyrównaną metabolicznie cukrzycę;
- nietolerancję atorwastatyny;
- brak zgody pacjenta na udział w badaniu.

Ogólną charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1, a oceniane czynniki ryzyka IHD — w tabeli 2.

Badana grupa obejmowała 29 chorych z udokumentowaną angiograficznie IHD, której zaawansowanie określano, korzystając z podziału na chorobę 1-, 2- i 3-naczyniową (odpowiednio: 2, 11 i 13 pacjentów).

Po wykonaniu wyjściowej ET losowo w sposób krzyżowy podawano atorwastatynę w dawce 60 mg/d. lub placebo. Po 30 dniach powtarzano próbę wysiłkową. Chorzy otrzymujący dotychczas atorwastatynę przyjmowali następnie placebo przez 30 dni, a stosujący placebo rozpoczynali 30-dniową terapię atorwastatyną. Żaden z pacjentów ani lekarz wykonujący ET nie wiedzieli, w której fazie leczenia znajduje się badany pacjent (atorwastatyna czy placebo). Randomizację przeprowadziła osoba niezwiązana z prowadzeniem badań.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy**Table 1.** Clinical characterization of the study group

Czas trwania choroby niedokrwiennej serca (miesiące)	35,0 ± 42,9
Średnia liczba bólów wieńcowych w tygodniu	4,4 ± 1,9
Średnie zużycie nitrogliceryny w tygodniu	2,5 ± 1,5
Reakcja na nitroglicerynę podaną podjęzykowo	
dobra	n = 29
słaba	n = 0
brak	n = 0
Przebyty zawał serca	n = 9
w tym zawał serca bez uniesienia odcinka ST(NSTEMI)	n = 1
Lokalizacja zawału wg EKG	
ściana przednia	n = 2
ściana boczna	n = 2
ściana dolna	n = 4
Stabilna dławica bez zawału	n = 20
Przebyta przezskórna angioplastyka	
gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej	n = 6
prawa tętnica wieńcowa	n = 0
gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej	n = 0

Tabela 2. Analizowane czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca u badanych pacjentów**Table 2.** Analyzed risk factors of ischemic heart disease in the patients under examination

Płeć męska	27
Kobiety w okresie menopauzy	1
Obciążony wywiad rodzinny	
Istotne incydenty krążeniowe < 60 rż.	5
dyslipidemie	3
miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych	9
Nadciśnienie tętnicze	14
Cukrzyca	10
Choroby naczyń mózgu lub innych naczyń obwodowych	0
Palenie tytoniu aktualnie	3
Otyłość (BMI > 25 kg/m ²)	21
Cholesterol frakcji LDL > 135 mg/dl	19
Cholesterol frakcji HDL	
mężczyźni < 35 mg/dl	1
kobiety < 40 mg/dl	0
Cholesterol całkowity > 200 mg/dl	24
Cholesterol całkowity/HDL > 5 mg/dl	4
Triglicerydy > 200 mg/dl	6
Mała aktywność fizyczna	1
Stresowe warunki życia	8

Protokół badania zaakceptowała Komisja Bioetyczna przy Akademii Medycznej w Poznaniu. Pisemną zgodę uzyskiwano od każdego pacjenta przed włączeniem go do grupy badanych.

Tabletki placebo, zgodnie z technologicznymi wymogami Farmakopei Polskiej V, wyprodukowano w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leków Akademii Medycznej w Poznaniu.

Elektrokardiograficzną próbę wysiłkową wykonywano na bieżni ruchomej typu *Oxford Medilog Suprima*, zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem Bruce'a [10, 11]. Pacjenci w dniu badania nie pili kawy, mocnej herbaty i nie palili tytoniu.

W celu uzyskania wiarygodnych wyników testy wysiłkowe wykonywano o tej samej porze dnia i w zbliżonych warunkach. Stopień nachylenia i prędkości bieżni zmieniano w 3-minutowych odstępach, nie przekraczając wartości 3 METs podczas każdego stopnia obciążenia [12, 13]. Uśrednione elektrokardiogramy (z trzema kolejnymi zespołami QRS) analizowano po 10 min przebywania w pozycji leżącej, po 2 min w pozycji stojącej, w każdej minucie wysiłku i na jego szczycie oraz w 1., 2., 5. i 10. min odpoczynku.

Pomiary ciśnienia tętniczego w trakcie próby wysiłkowej wykonywano, używając aparatu z manometrem *Maxi Stabil 3* firmy Speidel Keller. Oceniano wartości ciśnienia wyjściowo po każdym kolejnych 3 min wysiłku, na jego szczycie oraz w 1., 2., 5. i 10. min odpoczynku.

W przebiegu ET oceniano parametry hemodynamiczne i elektrokardiograficzne (tab. 3).

Jako kryterium dodatniego wyniku ET przyjęto skośne ku dołowi lub poziome obniżenie odcinka ST o 1 mm lub więcej oraz skośne do góry obniżenie odcinka ST o 2 mm lub więcej, obliczane 60 ms po punkcie J. Zmiany odcinka ST mierzono w dwóch sąsiadujących ze sobą odprowadzeniach EKG, na podstawie trzech kolejnych zespołów QRS [14].

Depresję odcinka ST obliczano, posługując się regułą zmiany względnej, czyli ΔST [5]. Dotyczyło to szczególnie pacjentów z obniżeniem odcinka ST w stosunku do PQ już widocznym w spoczynku, u których zmiany w czasie wysiłku mierzono od poziomu ST w spoczynku. U pozostałych osób zmiany odcinka ST liczono od poziomu linii izoelektrycznej. Analizy zmian odcinków ST dokonywano tylko podczas okresu wysiłku, we wszystkich odprowadzeniach EKG (z wyjątkiem aVR).

Z powodu zmienności obciążenia kończącego wysiłek w powtarzanych próbach analizę zmian odcinka ST przeprowadzano przy określonym, tym samym stopniu obciążenia [5].

Tabela 3. Analizowane parametry elektrokardiograficznej próby wysiłkowej**Table 3.** Analyzed parameters of ECG exercise testing

Parametry hemodynamiczne	
Częstość pracy serca w spoczynku [1/min]	
Częstość pracy serca na szczycie wysiłku [1/min]	
Skurczowe ciśnienie tętnicze w spoczynku [mm Hg]	
Skurczowe ciśnienie tętnicze na szczycie wysiłku [mm Hg]	
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze w spoczynku [mm Hg]	
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze na szczycie wysiłku [mm Hg]	
Produkt podwójny w spoczynku	
Produkt podwójny na szczycie wysiłku	
Parametry elektrokardiograficzne	
Maksymalne obniżenie odcinka ST [mm]	
Suma diagnostycznych obniżzeń odcinków ST [mm]	
Suma wszystkich obniżzeń odcinków ST [mm]	

Wszystkich pacjentów w okresie próby zobowiązano do stosowania diety niskocholesterolowej. Dotychczas otrzymywane leki przyjmowali nadal zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 4, bez zmiany systemu dawkowania. Wszyscy stosowali kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg/d.

U każdego chorego przed włączeniem go do programu przeprowadzono badanie echokardiograficzne (aparat Hewlett Packard Sonos 100 CF z głowicą 2,5 MHz), które nie potwierdziło rozstrzeni bądź przerostu ścian lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory wg Simpsona $70,3 \pm 7,7\%$).

Tabela 4. Farmakoterapia dławicy piersiowej stabilnej u chorych objętych programem badań**Table 4.** Pharmacotherapy of stabile angina pectoris in patients under study

Kwas acetylosalicylowy	29
Mononitraty	20
Molsidomina	14
Inhibitory ACE	10
Beta-blokery	9
Trimetazydyna	6
Diuretyki	5
Blokery kanałów wapniowych	4
Tikopidyna	1

U wszystkich osób przed włączeniem do badań oraz po 30 i 60 dniach oceniano stężenie cholesterolu frakcji LDL i HDL, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej oraz kinazy kreatynowej. W celu obliczenia stężenia cholesterolu frakcji LDL używano wzoru Friedewalda. Krew do badań pobierano na czczo, nie wcześniej niż po upływie 14 godzin od ostatniego posiłku. U pacjentów przyjmujących diuretyki oznaczano w surowicy stężenie potasu, aby wykluczyć ewentualny wpływ hipokaliemii na obniżenie odcinka ST w zapisie EKG.

Obliczenia statystyczne oraz wykresy wykonywano za pomocą programu PRISM 3.0 GraphPad (Stany Zjednoczone). Za istotnie statystycznie przyjęto wyniki przy wartości $p < 0,05$.

Wyniki

Cholesterol frakcji LDL

Wyjściowe stężenie cholesterolu frakcji LDL u badanych chorych wynosiło $140,9 \pm 23$ mg/dl. Po 30 dniach stosowania placebo stężenie to nie zmieniło się i miało wartość $141,6 \pm 32,7$ mg/dl ($p > 0,05$), a po 30 dniach przyjmowania atorwastatyny obniżyło się znamienne o 55% do wartości $63,2 \pm 22,3$ mg/dl ($p = 0,001$) (ryc. 1).

Cholesterol całkowity

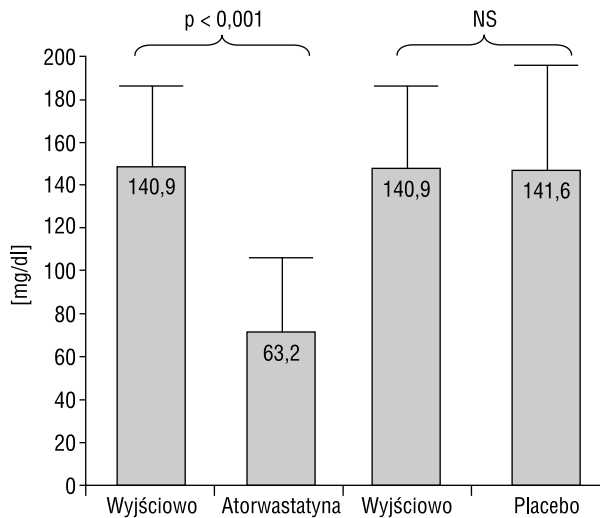
Wyjściowe stężenie cholesterolu całkowitego u badanych pacjentów wynosiło $220,3 \pm 22$ mg/dl. Po 30 dniach stosowania placebo stężenie to miało wartość $228,2 \pm 28,5$ mg/dl ($p > 0,05$), a po 30 dniach przyjmowania atorwastatyny obniżyło się znamienne o 40% do $132,3 \pm 27$ mg/dl ($p = 0,001$) (ryc. 2).

Cholesterol frakcji HDL

Wyjściowe stężenie cholesterolu frakcji HDL w badanej grupie wynosiło $48,5 \pm 9$ mg/dl, po 30 dniach stosowania placebo nieznacznie wzrosło do wartości $50,9 \pm 9,1$ mg/dl ($p > 0,05$), a po 30 dniach przyjmowania atorwastatyny nie zmieniło się znacząco i wynosiło $48,8 \pm 9,1$ mg/dl ($p > 0,05$) (ryc. 3).

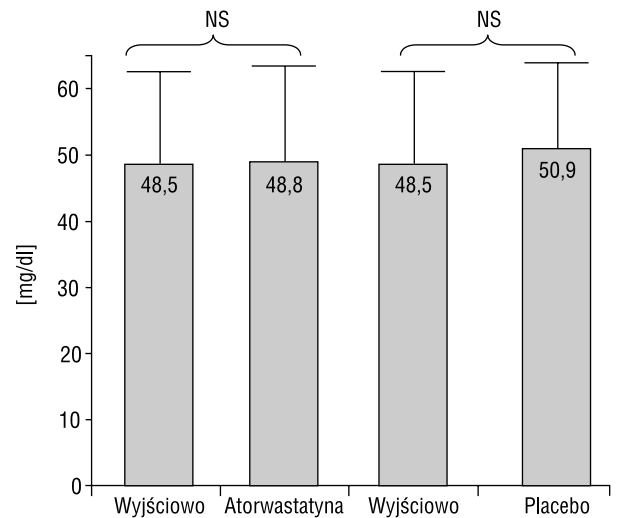
Triglicerydy

Wyjściowe stężenie triglicerydów u badanych pacjentów wynosiło $150,5 \pm 61,7$ mg/dl, po 30 dniach stosowania placebo nie zmieniło się wyraźniej ($161,6 \pm 78,1$ mg/dl; $p > 0,05$), a po 30-dniowej terapii atorwastatyną zmniejszyło się znamienne o 32% do wartości $95,8 \pm 42,4$ mg/dl ($p = 0,001$) (ryc. 4).



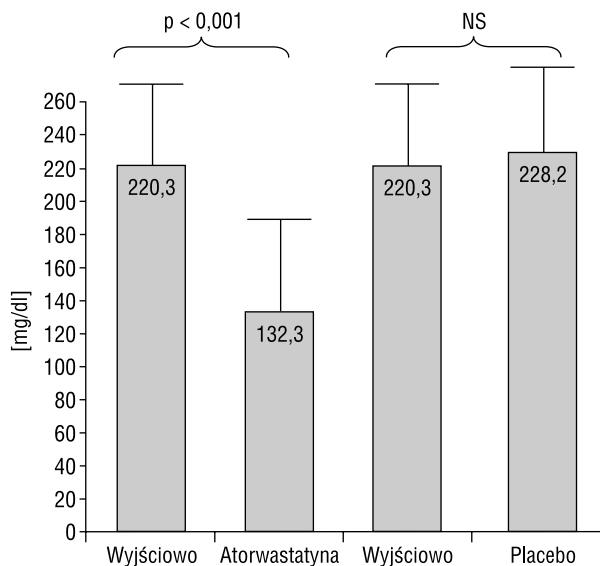
Rycina 1. Zmiana wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL po 30 dniach leczenia atorwastatyną

Figure 1. LDL cholesterol fraction level change after 30 days treatment atorvastatin



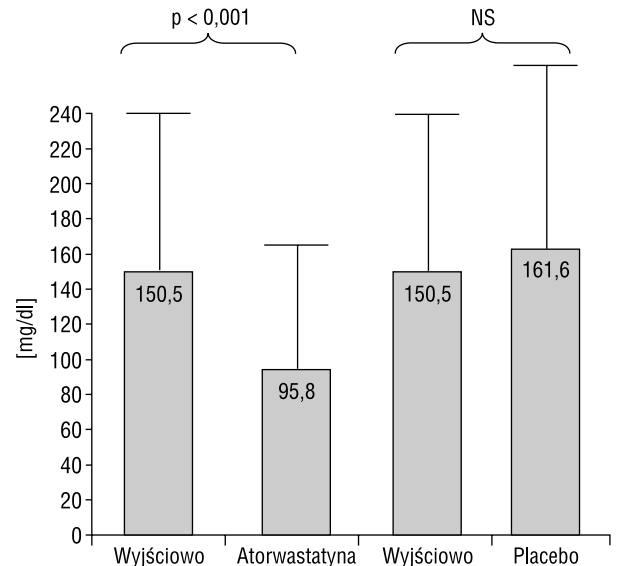
Rycina 3. Zmiana wartości stężenia cholesterolu frakcji HDL po 30 dniach leczenia atorwastatyną

Figure 3. HDL cholesterol fraction level change after 30 days treatment atorvastatin



Rycina 2. Zmiana wartości stężenia cholesterolu całkowitego po 30 dniach leczenia atorwastatyną

Figure 2. Cholesterol total level change after 30 days treatment atorvastatin



Rycina 4. Zmiana wartości stężenia triglicerydów po 30 dniach leczenia atorwastatyną

Figure 4. Triglyceride level change after 30 days treatment atorvastatin

Współczynnik cholesterolu frakcji LDL/HDL

Wyjściowy współczynnik cholesterolu frakcji LDL/HDL u badanych chorych wynosił $3,0 \pm 0,7$. Stosowanie placebo przez 30 dni nie zmieniło go znacząco w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p > 0,05$). Po 30 dniach przyjmowania atorwastatyny współczynnik ten zmniejszył się istotnie

o 56% w porównaniu z wartością wyjściową odpowiednio od $3,0 \pm 0,7$ do $1,3 \pm 0,5$ ($p = 0,0001$).

Elektrokardiograficzne próby wysiłkowe

Po 30 dniach stosowania placebo u wszystkich pacjentów z badanej grupy nadal stwierdzano klinicznie i elektrokardiograficznie dodatni wynik próby wysiłkowej. Obserwowano go również u prawie

wszystkich osób po 30 dniach przyjmowania atorwastatyny. Tylko u 1 chorego nadal dodatniej ET nie towarzyszyły obecne wyjściowo dolegliwości bólowe.

Parametry elektrokardiograficzne próby wysiłkowej

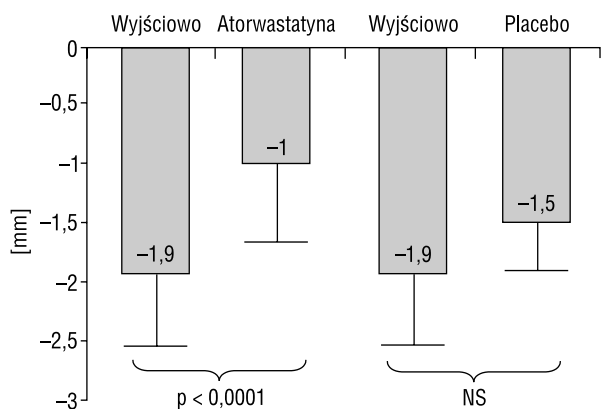
Wartość maksymalnego obniżenia odcinka ST u badanych pacjentów wynosiła wyjściowo $-1,9 \pm 0,9$ mm. Po 30 dniach stosowania placebo zmniejszyła się do $-1,5 \pm 0,7$ mm ($p > 0,05$), a po 30 dniach przyjmowania atorwastatyny zmniejszyła się o 47% i wynosiła $-1 \pm 0,9$ mm ($p = 0,0001$) (ryc. 5).

Suma diagnostycznych obniżeń odcinków ST wyjściowo podczas ET wynosiła $-6,9 \pm 4,1$ mm. Po 30 dniach stosowania placebo wartość ta obniżyła się do $-5,9 \pm 3,8$ mm ($p > 0,05$), a po 30 dniach przyjmowania atorwastatyny zmniejszyła się o 49% i wynosiła $-3,5 \pm 4,1$ mm ($p = 0,0001$) (ryc. 6).

Suma wszystkich obniżeń odcinków ST poza aVR podczas ET wynosiła wyjściowo $-8,3 \pm 4,1$ mm. Po 30 dniach stosowania placebo nieznacznie zmniejszyła się do $-7,4 \pm 3,4$ mm ($p > 0,05$), a po 30 dniach przyjmowania atorwastatyny zmniejszyła się o 40% i wynosiła $-5 \pm 3,8$ mm ($p = 0,0001$) (ryc. 7).

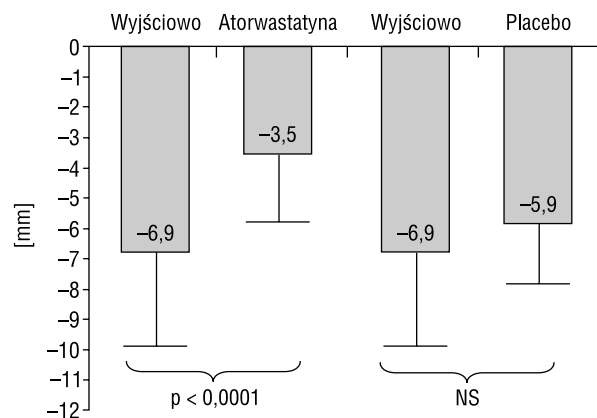
Parametry hemodynamiczne

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian parametrów hemodynamicznych (częstości pracy serca, ciśnienia tętniczego i produktu podwójnego) po 30-dniowym stosowaniu placebo i 30-dniowej terapii atorwastatyną w porównaniu z wartościami wyjściowymi.



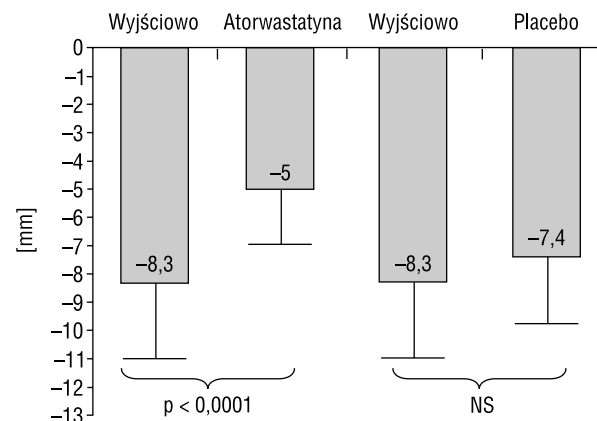
Rycina 5. Maksymalne obniżenie odcinka ST podczas elektrokardiograficznej próby wysiłkowej po 30 dniach leczenia atorwastatyną

Figure 5. Maximum ST segment depression during ECG exercise testing after 30 days treatment atorvastatin



Rycina 6. Suma diagnostycznych obniżeń odcinków ST podczas elektrokardiograficznej próby wysiłkowej po 30 dniach przyjmowania atorwastatyny

Figure 6. Sum diagnostic ST segments depressions [mm] during ECG exercise testing after 30 days treatment atorvastatin



Rycina 7. Suma wszystkich obniżeń odcinków ST podczas elektrokardiograficznej próby wysiłkowej po 30 dniach leczenia atorwastatyną

Figure 7. Sum of all the ST segment depressions during ECG exercise testing after 30 days treatment atorvastatin

Korelacja między zmianami odcinka ST podczas elektrokardiograficznej próby wysiłkowej a stężeniami aterogennych lipidów we krwi

Nie stwierdzono znamiennej korelacji statystycznej między zmianami odcinka ST podczas tego samego obciążenia ET po 30-dniowym przyjmowaniu placebo a istotnymi obniżeniami stężeń aterogennych lipidów we krwi po podobnym okresie stosowania placebo. Podobnie nie stwierdzono zależności statystycznej pomiędzy zmianami odcinka ST a stężeniami aterogennych lipidów po 30-dniowym przyjmowaniu atorwastatyny.

Objawy niepożądane u chorych leczonych atorwastatyną

Atorwastatyna stosowana w dawce 60 mg/d. przez 30 dni była dobrze tolerowana przez badanych pacjentów. Objawy uboczne (krótkotrwałe zaburzenia żołądkowo-jelitowe) wystąpiły tylko u 2 osób i miały łagodny, przejściowy charakter.

Wyniki kontrolnych badań laboratoryjnych u chorych poddanych terapii atorwastatyną

Aktywności aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej w surowicy zarówno po 30 dniach stosowania placebo, jak i po 30 dniach przyjmowania atorwastatyny w stosunku do wartości wyjściowych nie zwiększyły się znamienne statystycznie. Podobnie aktywność kinazy kreatynowej w surowicy nie zmieniła się istotnie.

Dyskusja

Celem niniejszej pracy było zweryfikowanie doniesień o plejotropowym działaniu inhibitorów reduktazy HMG-CoA na tętnicze naczynia krwionośne serca u osób z chorobą niedokrwinną serca. Szczególnie istotna była analiza wczesnego działania statyn, przejawiającego się poprawą czynności śródbrłonna. Osiągnięcie tego celu miało być możliwe dzięki ocenie wpływu atorwastatyny na parametry ET w grupie osób z IHD, ze względnie niewysokim stężeniem aterogennych lipidów.

Losowe przydzielenie uczestników badania metodą podwójnie krzyżowej próby do przyjmowania jednorazowej dawki 60 mg/d. atorwastatyny w godzinach wieczornych przez 30 dni spowodowało obniżenie aterogennych lipidów we krwi. Średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL, wynoszące 141,6 mg/dl, znamienne się obniżyło (o 55%), podobnie stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów ze średniej wartości odpowiednio: 220,3 mg/dl i 150,6 mg/dl istotnie się zmniejszyły (odpowiednio: o 40% i 32%). Choć na wstępie średnie wartości tych lipidów były nieznacznie podwyższone, obserwowano znamienne spadki ich stężeń. Stosowanie placebo przez 30 dni nie wywierało żadnego wpływu. Wyniki te są bardzo zbliżone do rezultatów badań publikowanych przez innych autorów [15–17].

Po terapii atorwastatyną istotnie obniżył się współczynnik cholesterolu LDL/HDL i to mimo braku wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL. Stosowanie placebo nie zmieniło wyrażnie tego współczynnika.

Wyniki prób wysiłkowych wykonanych po leczeniu atorwastatyną wykazały poprawę ogólnej tolerancji i wskaźników rezerwy wieńcowej.

Na skutek 30-dniowej terapii atorwastatyną zmieniły się wartości badanych obiektywnych parametrów nieobciążonych indywidualnym odczuciem pacjentów, a opartych na możliwie bezstronnej ocenie zachowania się krzywej EKG. Zmniejszyło się znamienne maksymalne obniżenie odcinka ST oraz sumy diagnostycznych i wszystkich obniżzeń odcinków ST podczas prób wysiłkowych na tym samym etapie obciążenia. Wyraźniejszych zmian nie rejestrowano po stosowaniu placebo.

Należy zwrócić uwagę, że leczenie atorwastatyną, podobnie jak stosowanie placebo, nie zmieniły istotnie statystycznie parametrów hemodynamicznych (częstości pracy serca, wartości ciśnienia tętniczego i produktu podwójnego) zarówno w spoczynku, jak i na szczycie wysiłku fizycznego. Podobne wyniki uzyskali Ramires i wsp. [4] oraz de Divitiis i wsp. [1].

Korzystne wyniki krótkotrwałego stosowania statyn (4 tygodnie, 20 mg/d. simwastatyny lub 40 mg/d. prawastatyny) u pacjentów z IHD odnotowali Ramires i wsp. [4], którzy po terapii statynami zaobserwowali znamienne zmniejszenie liczby dodatnich prób wysiłkowych. Kontynuacja takiego leczenia do 16 tygodni spowodowała obniżenie liczby dodatnich prób aż do 15% w porównaniu z okresem wyjściowym.

Wpływ krótkookresowej terapii simwastatyną na elektrokardiograficzne cechy wysiłkowego niedokrwienia mięśnia sercowego badali również de Divitiis i wsp. [1]. Po 4 tygodniach przyjmowania 10 mg/d. simwastatyny przez pacjentów ze stabilną dławicą piersiową zaobserwowano znamienne zmniejszenie maksymalnego obniżenia odcinka ST na szczycie wysiłku [1]. W niniejszym badaniu maksymalne obniżenie odcinka ST na szczycie wysiłku nie zmniejszyło się w sposób znamieny statystycznie. Istotne natomiast okazały się zmiany odcinka ST w powtarzanych ET na tym samym etapie obciążenia. Należy jednak pamiętać, że stosowana przez de Divitiisa ocena maksymalnego obniżenia odcinka ST na szczycie wysiłku jest parametrem mniej obiektywnym od analizy zmian odcinka ST na tym samym etapie obciążenia ocenianej w badaniach własnych.

Poprawę elektrokardiograficznych parametrów prób wysiłkowych po leczeniu statynami u pacjentów z hiperlipidemią pierwotną i klinicznie stabilną dławicą piersiową wykazał również Fabisiak [2], który dopiero po 6 miesiącach terapii simwastatyną stwierdził znamienne zmniejszenie wartości maksymalnego obniżenia odcinka ST. Wcześniejszą (bo już po 4 tygodniach przyjmowania atorwastatyny) poprawę elektrokardiograficznych cech wysiłkowego niedokrwienia mięśnia sercowego, odnotowaną w badaniach własnych można tłumaczyć użyciem względnie wysokiej dawki silniej działającej statyny [16].

Na znaczenie użycia statyn o odpowiednich parametrach farmakologicznych wskazują badania Rieggera i wsp. [5], którzy nie potwierdzili istotnego wpływu 52-tygodniowego leczenia fluwastatyną na zmiany odcinka ST w testach wysiłkowych. Zarówno simwastatyna w badaniu Fabisiaka [2], jak i fluwastatyna stosowana przez Rieggera i wsp. [5] są zaliczane do statyn o słabszym efekcie terapeutycznym.

Zmniejszenie niedokrwienia mięśnia sercowego po terapii statynami dokumentują też prace, w których posługiwano się zapisem EKG metodą Holtera. Badanie takie przeprowadzili van Boven i wsp. [7] wśród uczestników programu *Regression Growth Evaluation Statin Study* (REGRESS). Zaobserwowano, że prawastatyna w dawce 40 mg/d. w zapisie holterowskim znamienne zmniejszyła stopień niedokrwienia serca wywołany codzienną aktywnością fizyczną, niezależnie od klasycznego działania hipolipemizującego. Ocenę taką przeprowadzono po 2 latach aktywnego leczenia w grupie pacjentów z koronarograficznie potwierdzoną IHD i średnimi stężeniami cholesterolu całkowitego wynoszącymi 233 mg/dl. W zapisie EKG metodą Holtera zanotowano zmniejszenie średniej liczby epizodów niedokrwienia serca oraz znaczne skrócenie zarejestrowanego całkowitego czasu niedokrwienia [7].

Kolejnym badaniem potwierdzającym korzystny wpływ statyn na niedokrwienie mięśnia sercowego, oceniany za pomocą 24-godzinnego zapisu EKG metodą Holtera jest obserwacja Andersona i wsp. [6] obejmująca pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Po 4–6 miesiącach terapii lowastatyną uzyskano zmniejszenie średniej liczby epizodów niedokrwienia i całkowitego czasu ich trwania. Redukcję zakresu niedokrwienia mięśnia sercowego po 90-dniowej terapii lowastatyną lub cholesteraminą oceniano na podstawie obserwowanych zmian perfuzji w tomografii pozytronowo-emisyjnej [9]. Badaniem objęto chorych ze stabilną dławicą piersiową i średnimi wartościami stężenia cholesterolu całkowitego równymi 300 mg/dl.

Podobną poprawę perfuzji mięśnia sercowego w obrębie niedokrwionych segmentów zanotowali Eichstadt i wsp. [8]. Na podstawie wyników badania SPECT wykazano, że 90-dniowa terapia fluwastatyną istotnie zmniejsza zakres niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych ze stabilną dławicą piersiową.

Jednak badania oceniające stopień niedokrwienia mięśnia z użyciem tomografii i SPECT wykonano bez udziału grup kontrolnych [8, 9], co zmniejsza ich wartość dowodową. Powyższe próby kliniczne

bez względu na użyte badanie diagnostyczne oceniające stopień niedokrwienia serca bądź przyjmowaną statynę potwierdziły korzystne wyniki uzyskane w materiale własnym. Terapia inhibitorami reduktazy HMG-CoA zmniejszyła zakres wysiłkowego niedokrwienia mięśnia sercowego, w szczególności w grupie pacjentów ze stabilną dławicą piersiową oraz ze względnie niewysokimi stężeniami aterogennych lipidów we krwi.

Obserwowany korzystny wpływ 30-dniowego przyjmowania statyn na przebieg ET u chorych z symptomatyczną IHD zachodzi poprzez wpływ na śródbłonek naczyniowy. Sugeruje to krótki okres od rozpoczęcia terapii — niewystarczający, aby przebieg tej choroby uległ modyfikacji pod wpływem zmian zachodzących tylko w składzie lipidów. Przywrócenie prawidłowej czynności śródbłonka mogłoby poprawić lub normalizować zmienioną w miażdżycy reaktywność rozkurczową tętnic wieńcowych odgrywającą rolę w patogenezie niedokrwienia mięśnia sercowego [18].

Wykazano, że poprawa funkcji rozkurczowej naczyń, wyraźnie zachodząca pod wpływem statyn, wyprzedza strukturalną zmianę morfologii blaszki miażdżycowej [19].

W prezentowanym badaniu elektrokardiograficzne cechy wysiłkowego niedokrwienia mięśnia sercowego uległy istotnemu zmniejszeniu po 30-dniowej terapii atorwastatyną dodanej do konwencjonalnych leków wieńcowych w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. W badaniach własnych krótkotrwała terapia atorwastatyną opóźniła wystąpienie powysiłkowego niedokrwienia serca w porównaniu z testem wyjściowym. Ten efekt uzyskano bez istotnych zmian częstości pracy serca, ciśnienia tętniczego bądź produktu podwójnego.

Normalizacja upośledzonej czynności wieńcowego śródbłonka mogła być jednym z mechanizmów „przeciwniedokrwiennego” działania atorwastatyny. Uzyskane efekty „przeciwniedokrwienne” statyn są uwarunkowane poprawą funkcji śródbłonka naczyniowego nasierdziowych tętnic wieńcowych i mikrokrążenia [9] oraz obniżenia zawartości lipidów w blaszkach miażdżycowych [20, 21].

Przeprowadzenie badań na szeroką skalę jest konieczne, aby potwierdzić „przeciwniedokrwienne” właściwości inhibitorów reduktazy HMG-CoA i rozszerzyć wskazania ich do przyjmowania poza grupę leków tylko obniżających stężenie aterogennych lipidów. Po przedstawieniu wyników przyszłych badań klinicznych statyny zaczną prawdopodobnie spełniać zadanie nowoczesnych preparatów wieńcowych.

Ograniczenia badania

Jednym z istotnych ograniczeń badania była mała liczba pacjentów biorących udział w programie, spowodowana przyjętymi kryteriami kwalifikacyjnymi. Należy jednak zwrócić uwagę, że w wielu cytowanych pracach analizujących wpływ statyn na stopień niedokrwienia mięśnia sercowego uczestniczyły podobne liczby osób [3, 4, 6, 8, 9, 22].

W celu zwiększenia powtarzalności ET i uniknięcia wpływu czynników psychologicznych w przedstawianych badaniach stosowano testy maksymalne, ograniczone objawami klinicznymi [23]. Próby wykonywano zawsze o tej samej porze dnia i w identycznych warunkach mikroklimatycznych pracowni [13].

Brak przerwy dla „wypłukiwania leku” między I i II fazą badania z pewnością wpłynęła na inną metaboliczną pozycję wyjściową pacjentów, którzy po 30 dniach przyjmowania statyny stawali się grupą otrzymującą placebo. Wynikało to jednak z uwarun-

kowań psychologicznych, które nie pozwalały na odstawienie leków potencjalnie obniżających stężenie lipidów u osób motywowanych przez autora niniejszej pracy do takiej formy terapii. Wyjściowo uzgodniona niepewność co do aktualnej fazy badania (lek czy placebo) była według autora łatwiejsza do zaakceptowania przez chorego niż kilkudniowe całkowite przerwanie leczenia.

Wnioski

1. Krótkotrwała terapia atorwastatyną znamienne zmniejsza wysiłkowe wartości maksymalnego obniżenia odcinka ST i sumy diagnostycznych oraz wszystkich obniżen odcinków ST na tym samym etapie obciążenia w trakcie testu wysiłkowego.
2. Poprawa wysiłkowego niedokrwienia mięśnia sercowego podczas testu następuje bez istotnych zmian parametrów hemodynamicznych.

Streszczenie

Wstęp: *Dodatkowe działanie statyn na śródbłonek naczyniowy prawdopodobnie poprawia perfuzję niedokrwionych narządów zaopatrywanych przez zmienione miażdżycą tętnice. W celu sprawdzenia wczesnego działania statyn na krążenie wieńcowe przeprowadzono ocenę wpływu krótkotrwałej terapii atorwastatyną na podstawowe parametry próby wysiłkowej w grupie chorych ze stabilną dławicą piersiową.*

Materiał i metody: *Badaniem objęto 29 pacjentów w wieku 57 ± 14 lat z angiograficznie potwierdzoną chorobą niedokrwinną serca. Po wykonaniu elektrokardiograficznej próby wysiłkowej chorych przydzielono losowo do grupy otrzymujących przez 30 dni 60 mg/d. atorwastatyny lub placebo. Po 30 dniach powtarzano próbę wysiłkową i dokonywano w sposób krzyżowy zmiany podawanej substancji. Pod koniec całego 60-dniowego cyklu obserwacji ponownie powtarzano próbę wysiłkową.*

Wyniki: *Trzydziestodniowe przyjmowanie atorwastatyny w porównaniu z badaniem wyjściowym znamienne zmniejszyło stopień wysiłkowego niedokrwienia mięśnia sercowego, które mierzono maksymalnym obniżeniem odcinka ST, sumą diagnostycznych i wszystkich obniżen odcinków ST na tym samym etapie obciążenia. Placebo nie zmieniło elektrokardiograficznych parametrów próby wysiłkowej. Nie zarejestrowano istotnego wpływu atorwastatyny i placebo na częstość pracy serca i wartości ciśnienia tętniczego. Diagnostyczne zmiany odcinka ST w badaniu EKG na tym samym etapie obciążenia próby wysiłkowej nie korelowały statystycznie ze zmianami stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL we krwi zarówno po leczeniu atorwastatyną, jak i po przyjmowaniu placebo. Trzydziestodniowa terapia atorwastatyną znamienne obniżyła stężenia aterogennych lipidów (cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów) we krwi w stosunku do okresu wyjściowego. Nie zaobserwowano wpływu placebo na stężenia tych związków.*

Wnioski: *Uzyskane wyniki świadczą, że krótkotrwała terapia atorwastatyną istotnie zmniejsza elektrokardiograficzne parametry wysiłkowego niedokrwienia mięśnia sercowego.*

Ze względu na stosunkowo krótki czas przyjmowania atorwastatyny zanotowaną poprawę parametrów elektrokardiograficznej próby wysiłkowej należy wiązać przede wszystkim ze zmniejszeniem zakresu zaburzeń struktury czynności śródbłonna. (Folia Cardiol. 2005; 12: 471–480)

stabilna dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, atorwastatyna

Piśmiennictwo

1. De Divitiis M., Rubba P., Di Somma S. i wsp. Effects of short-term reduction in serum cholesterol with simvastatin in patients with stable angina pectoris and mild to moderate hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 763–768.
2. Fabisiak J. Wpływ leczenia hiperlipidemii pierwotnej na przebieg kliniczny duszniczy bolesnej stabilnej z uwzględnieniem wybranych parametrów równowagi antyoksydacyjnej organizmu. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Bydgoszczy, Bydgoszcz 2000.
3. Mansur A.P., Serrano C.V., Nicolau J.C. i wsp. Effect of cholesterol lowering treatment on positive exercise tests in patients with hypercholesterolaemia and normal coronary angiograms. *Heart* 1999; 82: 689–693.
4. Ramires J.A.F., Sposito C. A., Mansur A.P. i wsp. Cholesterol lowering with statins reduce exercise-induced myocardial ischemia in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 1134–1138.
5. Riegger G., Abletshausen C., Ludwig M. i wsp. The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. *Atherosclerosis* 1999; 144: 263–270.
6. Andrews T.C., Raby K., Barry J. i wsp. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997; 95: 324–328.
7. Van Boven A.J., Jukema J.W., Zwinderman A.H. i wsp. Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94: 1503–1505.
8. Eichstadt H.W., Eskotter H., Hoffmann I. i wsp. Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 122A–125A.
9. Gould K.L., Martucci J.P., Goldberg D.I. i wsp. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89: 1530–1538.
10. Braunwald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. W.B. Saunders, Philadelphia 1997.
11. Bruce R. Multistage treadle treadmill submaximal and maximal exercise. Exercise testing and training of apparently healthy individuals: A handbook for physicians. American Heart Association Committee on Exercise 1972; 32.
12. Froelicher V.F. Podręcznik testów wysiłkowych. BEL CORP Scientific Publications, Warszawa 1999.
13. Kośmicki M. Podstawy elektrokardiografii wysiłkowej. Medycyna Praktyczna, Kraków 1999.
14. Khan M.G., Topol E.J., Saksena S., Goodwin J.F. Choroby serca. Diagnostyka i terapia. Urban & Partner, Wrocław 2000.
15. Crouse J.R.III, Frohlich J., Ose L. i wsp. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1476–1477.
16. Jones P., Kafonek S., Laurora I., Hunninghake D. for the CURVES investigators.: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 582–587.
17. Nickening G., Baumer A.T., Temur Y. i wsp. Statin — sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100: 2131–2134.
18. Meredith I.T., Yeung A.C., Weidinger F.F. i wsp. Role of impaired endothelium — dependent vasodilation in ischemic manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87 (supl. V): V56–V66.
19. Benzuly K.H., Padgett R.C., Kaul S. i wsp. Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 1810–1818.
20. Davies M.J., Richardson P.D., Woolf N. i wsp. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br. Heart J.* 1993; 69: 377–381.
21. Keidar S., Aviram M., Maor I. i wsp. Pravastatin inhibits cellular cholesterol synthesis and increases low density lipoprotein receptor activity in macrophages: in vitro and in vivo studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 38: 513–519.
22. De Groot E., Jukema W., van Boven J. i wsp. Effect of pravastatin on progression and regression of coronary atherosclerotic and vessel wall changes in carotid and femoral arteries: a report from the Regression Growth Evaluation Statin Study. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 40C–46C.
23. Smokler P.E., MacAlpin R.N., Alvaro A. i wsp. Reproducibility of a multi-stage near maximal treadmill test for exercise tolerance in angina pectoris. *Circulation* 1973; 48: 346–351.