

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO
BIOMEDICINOS MOKSLŲ INSTITUTO
FIZIOLOGIJOS, BIOCHEMIJOS, MIKROBIOLOGIJOS IR
LABORATORINĖS MEDICINOS KATEDRA

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**BIOCHEMINIŲ ATEROSKLEROZĖS ŽYMENŲ TYRIMAS BEI ŠIRDIES IR
KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ PREVENCINĖS PROGRAMOS EFEKTYVUMO
VERTINIMAS**

Magistrantė PAULINA BALSEVIČIENĖ

_____ (parašas)

Darbo vadovas
Dr., doc. V. Jablonskienė

_____ (parašas)

VU MF Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir
laboratorinės medicinos katedros vedėja
doc. dr. D. Karčiauskaitė

leidžiama ginti

_____ (parašas)

Darbo įteikimo data _____

Registracijos Nr. _____

2018 m., Vilnius

TURINYS

SĄVOKOS, SANTRUMPOS.....	4
ĮVADAS	6
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	8
1.1 Širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos programa.....	8
1.2. Biocheminiai aterosklerozės žymenys	12
1.2.1 Bendrasis cholesterolis.....	13
1.2.2 Mažo tankio lipoproteinų cholesterolis	14
1.2.3 Didelio tankio lipoproteinų cholesterolis	15
1.2.4 Triacilgliceroliai	16
1.2.5 Gliukozė	16
1.2.6 Uždegiminiai rodikliai	17
1.3 Aterosklerozės patogenezė	18
1.3.1. Kraujagyslių endotelio pažeidimas	19
1.3.2. Lipidų kaupimasis	20
1.3.3. Aterosklerozės progresavimas	21
1.3.4. Dislipidemijos gydymas.....	22
1.4 Aterosklerozės rizikos veiksniai.....	26
2. TYRIMO METODAI IR TIRIAMIEJI	27
2.1 Bendra tiriamųjų charakteristika	27
2.2 Tyrimo metodai	27
2.2.1 Biocheminiai tyrimai.....	27
2.2.1.1 Bendrojo cholesterolio koncentracijos nustatymas.....	28
2.2.1.2 Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos nustatymas.....	29
2.2.1.3 Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos nustatymas.....	31
2.2.1.4 Triacilglicerolių koncentracijos nustatymas	31

2.2.1.5 Gliukozės koncentracijos nustatymas	33
2.2.1.6 C - reaktyvaus baltymo koncentracijos nustatymas.....	34
2.2.2 Statistinė duomenų analizė.....	35
3. DARBO REZULTATAI.....	36
3.1 Demografinė tiriamųjų statistika	36
3.2 Biocheminių aterosklerozės žymenų vertinimas	37
3.3 Širdies ir kraujagyslių ligų prevencinės programos tyrimų vertinimas	42
3.3.1 Širdies ir kraujagyslių ligų prevencinės programos tyrimų skyrimas ir atlikimo periodiškumas	42
3.3.1 Širdies ir kraujagyslių ligų prevencinėje programoje dalyvaujančių pacientų gydymas	46
4. REZULTATŲ APTARIMAS	49
IŠVADOS	51
SUMMARY	52
LITERATŪRA	53

SAVOKOS, SANTRUMPOS

Acetil-KoA – acetilkofermentas A
ADF – adenzindifosfatas
ApoB – apolipoproteinas B
ATF – adenzintrifosfatas
B-Ch – bendras cholesterolis
CD – cukrinis diabetas
CHE – cholesterolio esterazė
CHO – cholesterolio oksidazė
CK – kreatinkinazė
CRB – C reaktyvusis baltymas
djCRB – didelio jautrumo C reaktyvus baltymas
DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis
ENG – eritrocitų nusėdimo greitis
ET – endoplazminis tinklas
GK – glicerolio kinazė
GPO – glicerolio fosfato oksidazė
HK – heksokinazė
HMG-KoA – 3-hidroksi-3metilgliutaril-kofermentas A
HSDA – Natrio N-(hidroksi-3-sulfopropil)-3,5-dimetoksianilinas
KŠL – koronarinė širdies liga
LACT – lecitincholesterolaciltransferazė
LPL – lipoproteinlipazė
MCP-1 – monocitų chemotaksio baltymas-1.
MI – miokardo infarktas
MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis
NADF – nikotinamido adenino dinukleotido fosfatas
PASPI – pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigos
PEG – polietilenglikolis
PO – peroksidazė
PP – prevencinė programa
PSDF – privalomojo sveikatos draudimo fondas
PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

SCORE (angl. *Systematic coronary risk evaluation*) – bendrasis kardiovaskulinės rizikos įvertinimas

ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos

TG – triacilgliceroliai (trigliceridai)

ĮVADAS

Kraujotakos sistemos ligos – pagrindinė priežastis, dėl kurios kasmet miršta daugiausia mūsų šalies gyventojų. 2016 metais net apie pusę mirčių Lietuvoje įvyko dėl kraujotakos sistemos ligų (vyrai 47,8 proc., moterys 64,4 proc.). Lietuvos statistikos departamento duomenimis, žvelgiant nuo 2011 metų, šios ligos pirmauja ir kasmet auga. Vertinant 2016 metų higienos instituto duomenis matyti, kad pagal mirčių skaičių, dėl kraujotakos sistemos ligų Europoje, mus lenkia tik Bulgarija, Latvija ir Rumunija. [1].

Siekiant geresnių rezultatų, dar 2006 metais, įsigaliojo naujasis Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro priimtas įsakymas (Nr. V-913, Vilnius) "Dėl asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo". Siekiant efektyvumo iki 2018 metų buvo priimta 11 pakeitimų [2]. Kasmet augančios širdies ir kraujagyslių ligų prevencinės programos įgyvendinimui skiriamos lėšos ir dalyvaujančių žmonių skaičius rodo vis didesnę visuomenės informuotumą. Dar 2012 metais apie Širdies ir kraujagyslių ligų prevencinę programą teigė žinantys tik 34 proc. apklaustųjų (n=1020), tačiau apklausiant 2017 metais, respondentų informuotumas buvo kur kas geresnis (66 proc.) ir visų prevencinių programų labai panašus [3, 4]. Tačiau nepaisant vis augančio Lietuvos gyventojų informuotumo, prevencinių programų efektyvumas lieka ne iki galo išaiškintas.

Informacijos apie lipidų tyrimų atlikimo svarbą gausu ne tik mokslinėje literatūroje, bet ir daugelio kasdien skaitomoje žiniasklaidoje. Tačiau svarbu ne tik atlikti tyrimą, bet, gavus netinkamus rezultatus, imtis tolimesnių veiksmų. Nesiekiant normalizuoti kraujo lipidų ir jų santykio, prevencinės programos numatomas tikslas, "sumažinti pacientų neįgalumą ir mirtingumą dėl širdies ir kraujagyslių ligų", niekuomet nebus pasiektas. Kad gydymas visiems pacientams būtų pasiekiamas, dar 2000 m. Lietuvoje sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. 49 buvo patvirtintas kompensuojamų vaistų sąrašas. Per daugiau nei 17 metų kompensuojamų vaistų sąrašas bei jų skyrimo tvarka keitėsi labai dažnai (123 pakeitimai), o tai rodo, kad gydymo planas yra vis tikrinamas ir nuolat atnaujinamas [5]. Todėl labai svarbus tiriamųjų pasitikėjimas juos gydančiais gydytojais ir galimų rizikų suvokimas.

Probleminis klausimas: Ar visuomet prireikus, po atliktų širdies ir kraujagyslių ligų prevencinės programos finansuojamų tyrimų, laikomasi skiriamo gydymo?

Tyrimo objektas: Asmenys, priskirti širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos ar atrankos grupei, atliekantys prevencinės programos finansuojamus tyrimus Vilniuje.

Darbo tikslas: Įvertinti biocheminius aterosklerozės žymenis bei širdies ir kraujagyslių ligų prevencinės programos efektyvumą Vilniaus mieste.

Darbo uždaviniai:

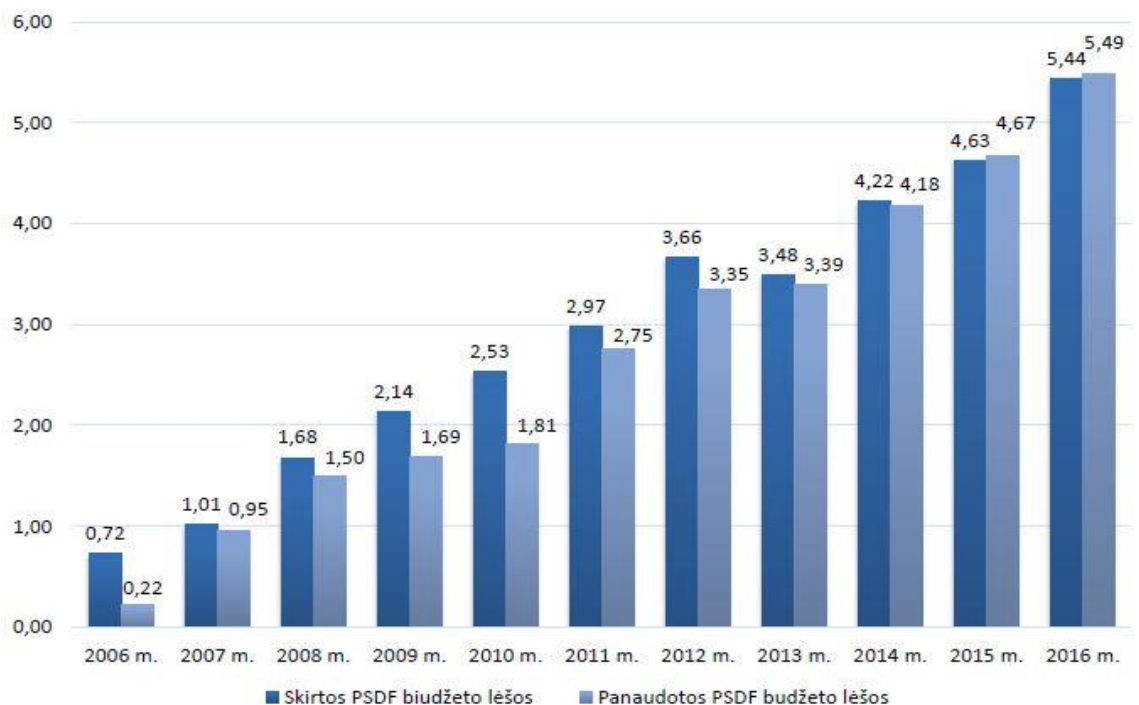
1. Įvertinti vyrų ir moterų klasikinius biocheminius aterosklerozės žymenis.
2. Įvertinti klasikinius biocheminius aterosklerozės žymenis skirtingo amžiaus tiriamųjų grupėse.
3. Palyginti lipidų apykaitos rodiklių skirtumus tarp asmenų, kuriems taikytas ir netaikytas gydymas.
4. Išanalizuoti širdies ir kraujagyslių ligų prevencinės programos dalyvių tyrimų atlikimo periodiškumą ir gydymo skyrimo dažnumą.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos programa

Siekiant sumažinti sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis 2005 m. lapkričio 25 d. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-913, buvo patvirtinta „Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programa“ (toliau – prevencinė programa).

Širdies ir kraujagyslių ligų tikimybę, rizikos grupėje esantiems asmenims, numatoma įvertinti atliekant gliukozės, lipidogramos, elektrokardiogramos tyrimus bei ligų tikimybę nustatyti pagal Europos kardiologų draugijos patvirtintą širdies ir kraujagyslių ligų tikimybės skaičiavimo sistemą SCORE. Prireikus numatyta pacientą siųsti į specializuotus širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos padalinius [2, 6]. Ši prevencinė programa (PP) numatyta tęstinė, todėl tyrimai pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigose (PASPI) turėtų būti kartojami pagal numatytą tvarką. Ji taikoma jau daugiau nei dešimtmetį ir kasmet jai skiriamos ir panaudojamos lėšos vis didėja (1 pav.), todėl svarbu užtikrinti maksimalų PP efektyvumą [3].



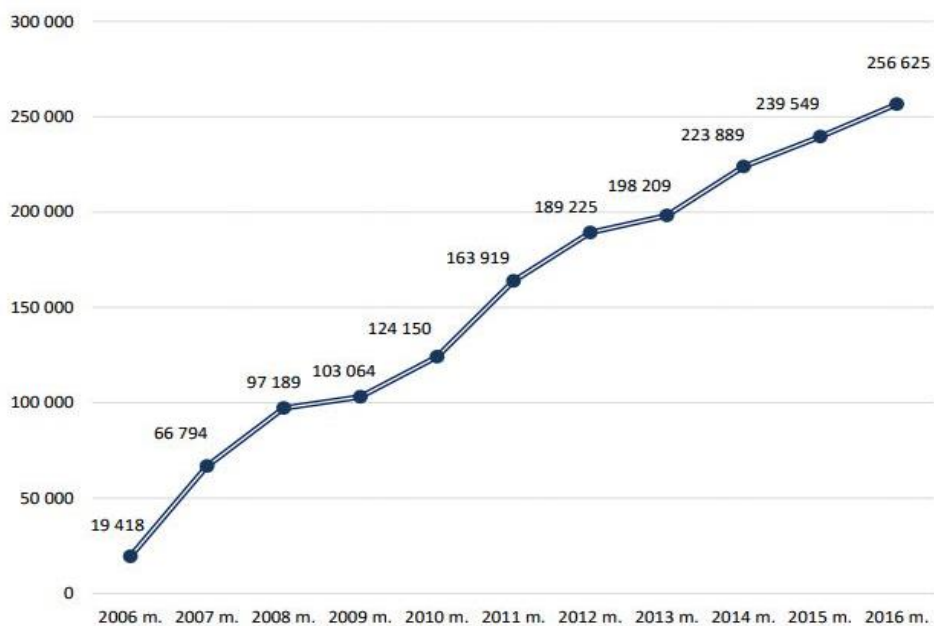
1 pav. Prevencinės programos įgyvendinimui skirtos ir panaudotos PSDF biudžeto lėšos (mln. Eurų) [3].

Įsakymas įsigaliojo nuo 2006 metų, tačiau nuo to laiko PP ne kartą buvo keičiama ir tobulinama:

- 2009 m. balandžio 1 d. papildomai pridėta asmens širdies ir kraujagyslių ligų rizikos nustatymo anketos forma [7].
- 2009 m. balandžio 24 d. sumažinta asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programos administravimo grupė [8].
- 2011 m. birželio 8 d. numatyta gliukozės koncentraciją atlikti ne kapiliariniame kraujyje, o plazmoje. Taip pat pakeistos pacientams taikytinos sąlygos, kuomet bus siunčiama išsamiai įvertinti širdies ir kraujagyslių ligų tikimybę. Taip pat papildytas punktu, kuriuo numatyta, siųsti pacientus išsamiai įvertinti ŠKL ligų tikimybę, jei nustatytas ar įtariamas CD, metabolinis sindromas. Numatyta šias paslaugas apmokėti įstatymo numatyta tvarka, ne dažniau kaip kartą per metus. Taip pat buvo pripažinti negaliojantys 2006 metų įstatymo 19–24 punktai [9].

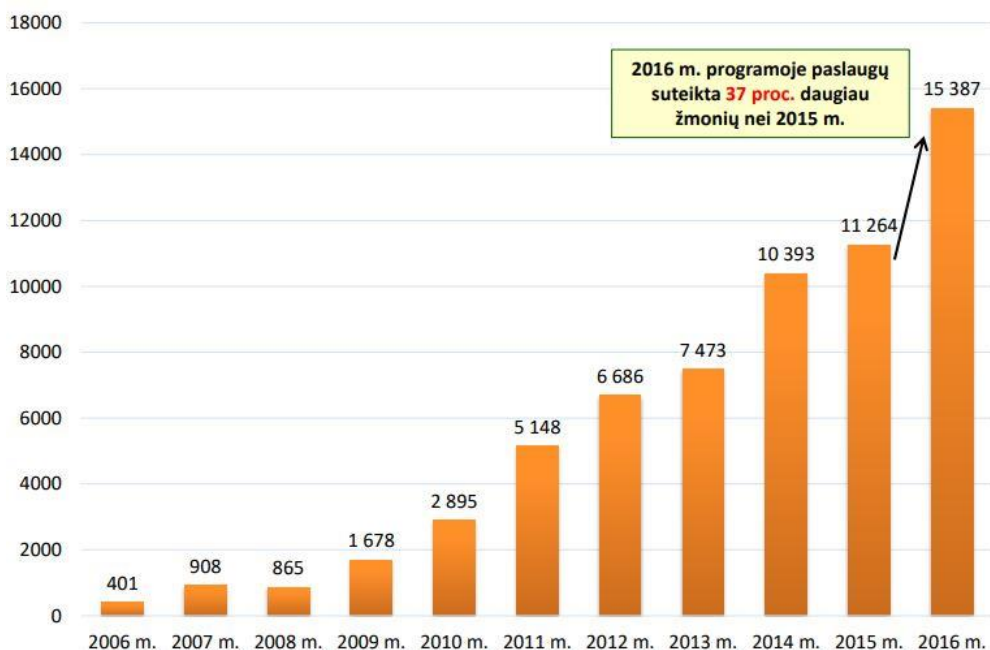
Kiti pakeitimai buvo susiję su dokumentų pildymo formos ar bazinių kainų pokyčiais. Šia programa siekiama sumažinti sergamumą ūmiais kardiovaskuliniais sindromais, kuomet ankščiau nustatyti latentines aterosklerozines būkles ir cukrinio diabeto atvejus. Anksti nustatant šias būkles tikimasi sumažinti pacientų neįgalumą ir mirtingumą nuo KŠL [2].

Oficialioje Valstybinės ligonių kasos prie Sveikatos apsaugos ministerijos internetinėje svetainėje pateikta 2016 m. širdies ir kraujagyslių ligų PP ataskaita. 2017 m. sausio 1 d. tikslinę populiaciją sudarė 684 342 gyventojai, kurie tarp lyčių pasiskirstė proporcingai: 52 proc. sudarė moterys (356 591) ir 48 proc. vyrai (327 751). Prevencinėje programoje dalyvaujančių žmonių (2006 m. – 2016 m.) skaičius nuolat didėja (2 pav.) [3]. Šiems rezultatams įtaką galėjo daryti palaipsniui prie PP vykdymo prisidedančios vis naujos PASPI bei informacijos kiekio visuomenėje didėjimas.



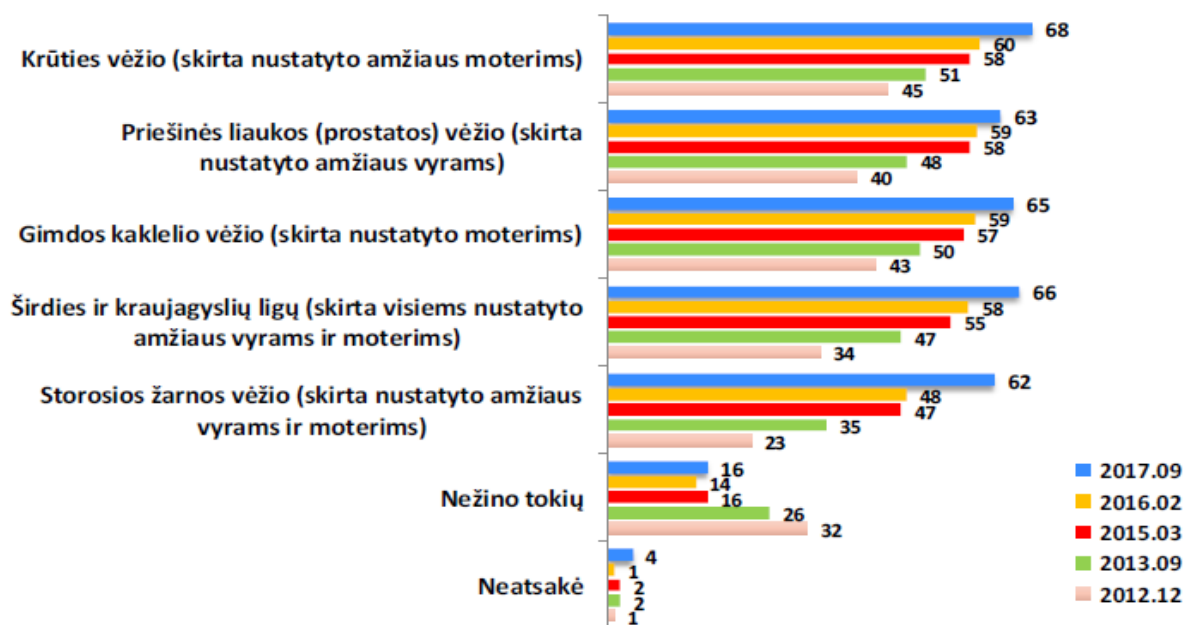
2 pav. Prevencinėje programoje dalyvavusių asmenų skaičius [3].

Didėjant prevencinėje programoje dalyvaujančių žmonių skaičiui, daugėja ir pacientų, besikreipiančių į specializuotus širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos padalinius (3 pav.) dėl nuodugnaus laboratorinio, kardiologinio ir angiologinio ištyrimo bei konsultavimo [3]. Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-913 patvirtintas specializuotų širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos padalinių sąrašas. Jame numatytos 9 sveikatos priežiūros įstaigos (dvi Vilniuje, keturios Kaune ir po vieną Prienuose, Klaipėdoje ir Šiauliuose), apžiūrinčios pacientus, siunčiamus iš įvairių PASPI [2, 6].



3 pav. Išsamaus ŠKL tikimybės įvertinimo paslaugų dinamika [3].

2017 metų rugsėjo – spalio mėnesiais buvo atliktas tyrimas dėl Lietuvos gyventojų informuotumo ir pasitikėjimo ligonių kasomis. Taip pat buvo domimasi gyventojų žiniomis apie prevencines programas ir jų ketinimus jose dalyvauti. Iš viso apklausti 1020 gyventojai. Apklausai buvo naudota tikimybinė reprezentatyvi daugiapakopė stratifikuota maršrutinė atranka, apklausiant Lietuvos gyventojus nuo 18 metų. 2014 m. pacientai mažiausiai žinojo apie širdies ir kraujagyslių ligų bei storosios žarnos vėžio PP. Tačiau kasmet augant šių programų žinomumui, 2017 metų pabaigoje atlikta apklausa atskleidė, jog informuotumas visų prevencinių programų atžvilgiu labai panašus (4 pav.).



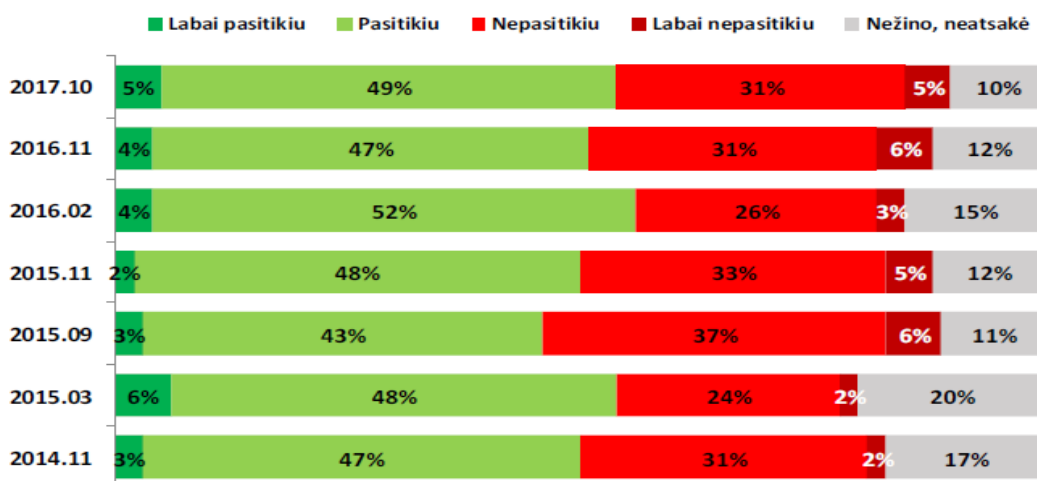
4 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal tai, ar jiems teko girdėti apie valstybės finansuojamas PP, n=1020, proc. [4].

Iš 66 proc., informuotų apie pacientų ŠKL rizikos vertinimą, daugiausiai apie tai žinojo vyresni nei 50 metų (76 proc.) ir labiau informuotos buvo moterys (70 proc.). Jei informuotumas apie širdies ir kraujagyslių ligų PP didėtų tarp jaunesnių žmonių, galėtume tikėtis ankstyvesnio ŠKL nustatymo. Laiku įvertinus galimą riziką – sumažėtų aterosklerozės sukeltų komplikacijų.

Apklausus Lietuvos gyventojus taip pat paaiškėjo, kad svarbiausias vaidmuo tenka šeimos gydytojui. Trys ketvirtadaliai (75 proc.) respondentų informaciją apie PP tikisi gauti pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigose. Pasiūlius dalyvauti nemokamoje širdies ir kraujagyslių ligų PP, sutiktų 79 proc. gyventojų.

Vertinant pasitikėjimą ligonių kasomis, akivaizdu, kad situacija kasmet beveik nesikeičia. Tyrimo rezultatai atskleidžia, kad nekinta ne tik pasitikėjimas (5 pav.), bet ir žinomumas apie ligonių kasų veiklą. 73 proc. apklaustųjų teigia žinantys tik šiek tiek, bet

kartu savo žiniomis abejoja, o gerai šios įstaigos funkcijas suvokia tik 9 proc. respondentų [4].



5 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal tai, ar jie pasitiki ligonių kasomis, n=1020, proc. [4].

Tik pusei visuomenės pasitikinti ligonių kasomis – sulaukti maksimalaus Lietuvos gyventojų susidomėjimo prevencinėmis programomis mažai tikėtina. Svarbu ne tik didinti visuomenės informuotumą apie galimybę tikrintis sveikatą, bet ne mažiau svarbu visuomenę supažindinti su ligonių kasų veikla, siekiais bei rezultatais.

1.2. Biocheminiai aterosklerozės žymenys

Aterosklerozės sukeltos širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) visoje Europoje yra pagrindinė mirtingumo priežastis (pagal 2013 m. EUROSTAT duomenis, tai sudarė 37,5 proc. visų mirčių atvejų). EUROASPIRE IV tyrimo metu (2017 m.) nustatyta, kad Lietuva pagal dislipidemijos, arterinės hipertenzijos, nutukimo dažnį yra pirmaujanti šalis Europoje. Ryšys tarp kraujo lipidų ir aterosklerozės buvo įrodytas dar 19-ame amžiuje. Todėl labai svarbi aterosklerozės ir jos sukeltų komplikacijų laboratorinė diagnostika. Epidemiologiniais tyrimais nustatyta, kad ilgalaikis biocheminių aterosklerozės žymenų padidėjimas yra pagrindinis ŠKL rizikos veiksnys [1, 10, 11].

Norint įvertinti paciento riziką sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis, pirmiausia reikėtų įvertinti lipidų apykaitos, gliukozės, uždegimo žymenų koncentracijos pokyčius kraujyje bei atsižvelgti į kitus rizikos veiksnius, gretutines ligas. Prevencinės programos užsibrėžtas tikslas

– sumažinti sergamumą ūminiais kardiovaskuliniais sindromais, bei nustatyti naujus latentinių aterosklerozės būklių ir cukrinio diabeto atvejus [2]. Tačiau, esant simptomams, ne retai liga jau gali būti pažengusi.

1.2.1 Bendrasis cholesterolis

Cholesterolis – vienas svarbiausių aterosklerozės rizikos žymenų. Tai struktūrinis ląstelių membranos junginys, palaikantis membranos tankumą, standumą bei signalų perdavimą. Šis kraujo plazmos lipidas ne tik įeina į visų ląstelių sudėtį, bet ir nepakeičiamas komponentas lytinių liaukų (androgenų ir estrogenų) bei antinksčių žievės (gliukokortikoidų ir mineralkortikoidų) hormonų sintezėje. Taip pat iš cholesterolio kepenyse gaminamos tulžies rūgštys [12, 13]. Tačiau esant hiperholesterolemijai pastebėtas ir neigiamas poveikis.

Padidėjus cholesterolio koncentracijai kraujyje jokių ligos simptomų nejausime, todėl svarbu reguliariai tikrintis ir, esant pokyčiams, laiku užkirsti kelią aterosklerozės vystimuisi. Ši liga pažeidžia vis jaunesnio amžiaus žmones, todėl profilaktiniai bendrojo cholesterolio tyrimai turėtų būti atliekami visiems, neatsižvelgiant į amžių [14]. Esant hipercholesterolemijai reikėtų atlikti lipidogramą, nes problema yra ne pats cholesterolis, o tai koks jo kiekis ir koku pavidalu cirkuliuoja kraujyje. Sveikiems žmonėms lipidų spektras turėtų būti tiriamas, kai bendro cholesterolio koncentracija viršija 6,5 mmol/l [14, 15]. EUROSTAT duomenimis polinkis sirgti ateroskleroze yra nepadidėjęs jei bendrojo cholesterolio koncentracijai sveikiems žmonėms neviršija 5 mmol/l [11, 16, 17].

Vienas iš 2005 metais patvirtintos PP tikslų – nustatyti asmenis, priskirtinus širdies iš kraujagyslių ligų rizikos grupei, anksčiau, nei pasireiškia ligos simptomai [2]. Todėl bendrasis cholesterolis yra vienas svarbiausių kraujo tyrimų, kurį svarbu atlikti reguliariai. Nors PP programoje yra numatyti amžiaus apribojimai, šeimos gydytojas gali paskirti šį tyrimą ir privalo tinkamai mokėti jį įvertinti [18].

Tyrimais įrodytas ryšys tarp padidėjusios koronarinės širdies ligos (KŠL) rizikos ir padidėjusios cholesterolio koncentracijos. Sumažinę bendrojo cholesterolio kiekį bent 1 proc., KŠL rizika sumažėja iki 3 proc. [15]. Tačiau amžius, lytis, stresas, nėštumas bei hormonų pusiausvyra, o taip pat kiti veiksniai gali daryti įtaką cholesterolio koncentracijos pokyčiams kraujyje, todėl svarbu atsižvelgti ir į kitus rekomenduojamus tyrimus.

1.2.2 Mažo tankio lipoproteinų cholesterolis

Mažo tankio lipoproteinų cholesterolis dar kitaip vadinamas "aterogeniniu", nes padidėjusi šio cholesterolio koncentracija laikoma vienu iš svarbiausių aterosklerozės rizikos veiksnių. MTL cholesterolis sudarytas iš baltymų (25 proc.) ir lipidų (75 proc.). Pagrindinis sudėtinis lipidai – cholesterolis. Dalelių dydis varijuoja, tačiau kuo jos mažesnės, tuo aterogeniškumas didėja.

MTL dalelės žmogaus organizme neša apie 2/3 viso kraujo plazmoje esančio cholesterolio [17]. MTL-Ch pagrindinė funkcija pernešti cholesterolį ir jo esterius iš sintezės vietos į periferinių audinių ląsteles. Kuo daugiau MTL cholesterolio lieka kraujyje, tuo daugiau jo oksiduojasi. Oksiduotus mažo tankio lipoproteinus fagocituoja makrofagai, kurie virsta į putliąsias ląsteles. Šios pažeidžia kraujagyslių lygiuosius raumenis, kaupiasi ant endotelio. Būtent dėl savybės kauptis subendotelyje pradeda formuotis aterominiai pažeidimai [19, 20, 21].

Ant besivystančio aterosklerotinio pažeidimo randama ir sveikų endotelio ląstelių, tad nebūtinai MTL kaupiasi tik pažeistose kraujagyslėse. MTL pirmiausia kaupiasi ten, kur yra didesnis polinkis į pažeidimą [17, 22]. Pacientui nustatčius padidėjusį MTL-Ch, labai svarbus tampa ir apolipoproteino B nustatymas. Skaičiuojamas MTL/ApoB santykis, kuris parodo labai aterogeniškų, mažų ir tankių MTL dalelių kiekį. Apolipoproteinas B rekomenduojamas tirti, kai MTL cholesterolis viršija 3,5–4,5 mmol/l [16, 23, 24]. Tačiau Apo B nėra įtrauktas į prevencinės programos tyrimų sąrašą, bet, esant indikacijoms, turėtų būti rekomenduotas šeimos gydytojo.

Senstant MTL-Ch koncentracija didėja ir vien pagal tai vertinti ŠKL riziką yra kontraversiška. Nustatyta, kad senstant MTL-Ch koncentracija kraujyje neatspindi tikrojo MTL-Ch kiekio dėl įvairių pašalinių ligų ir pažeidimų [25]. Todėl vertinant MTL-Ch koncentracijos svarbą reikia nepamiršti, kad tai tik vienas iš daugelio veiksnių, lemiančių KŠL riziką.

MTL spektras yra heterogeninis. Remiantis tankiu ir dydžiu buvo išskirti du MTL fenotipai (A – didesnės ir lengvesnės MTL dalelės, B – mažesnės ir tankesnės dalelės). B fenotipas MI riziką didina net 2–3 kartais, tačiau dėl metodo brangumo šis tyrimas klinikinėje praktikoje naudojamas retai [26]. Į PP tyrimų sąrašą yra įtrauktas tik MTL-Ch tyrimas. Jis gali būti skaičiuojamas tiesiogiai arba būti išskaičiuojamas pagal Fridevaldo formulę. Tačiau svarbu, kad laboratorija atkreiptų dėmesį, jog netiesioginis MTL apskaičiavimo metodas tinka tik kai TG<4,54 mmol/l [17]. Mažo tankio lipoproteinų

cholesterolio reikšmė aterosklerozės patogenezėje gerai iširta ir neginčijama, todėl prevencinių programų metu turėtų būti tiriami visiems be išimčių.

1.2.3 Didelio tankio lipoproteinų cholesterolis

DTL yra tankiausios ir mažiausios lipidų dalelės siekiančios vos 8–10 nm. Puikiai žinoma atvirkštinė KŠL rizikos ir DTL-Ch koncentracijos kraujo serume priklausomybė [27]. Cholesterolis organizme nėra skaidomas, todėl jo pašalinimui labai svarbus didelio tankio lipoproteinų vaidmuo.

DTL-Ch pirmtakai sintetinami kepenų ir žarnų ląstelėse ir yra disko formos. Cirkuliuodami kraujotakos sistemoje jie geba keistis baltymais su kitais lipoproteinais, dėl to paimdami laisvą cholesterolį. Katalizuojant fermentui LACT, didelio tankio lipoproteinų dalelės užpildomos cholesterolio esteriais, padidėja dalelės šerdies tūris, palaipsniui jos tampa sferinėmis ir galutinai susiformuoja. Šio proceso metu pastebimas didžiausias antiaterogeninis poveikis, nes iš kitų lipoproteinų bei periferinių audinių ląstelių ištraukiamas cholesterolis. DTL gali nešti apie 25 proc. viso kraujo plazmos cholesterolio. Panaudotas cholesterolis gabenamas iš periferinių audinių į kepenis, ten atsipalaiduoja ir sunaudojamas tulžies rūgščių sintezei, vėliau su tulžimi pašalinamas iš organizmo [16, 17, 20].

Mažas DTL-Ch kiekis yra svarbus prognostinis žymuo vertinant kardiovaskulinių ligų riziką. Tai pagrįsta daugeliu klinikinių ir epidemiologinių tyrimų. Nacionalinė JAV cholesterolio švietimo programa (NECP) pateikė skaičiavimus, kurie įrodo, kad kaskart DTL-Ch padidėjus 1 proc., koronarinės širdies ligos rizika sumažėja 2–4 proc. [28]. Cholesterolio/DTL-Ch santykiui didėjant – didėja aterosklerozinių komplikacijų tikimybė. Lyginant su bendrojo cholesterolio tyrimu – šis santykis daug jautresnis prognostinis KŠL rodiklis. Kadangi abu šie tyrimai įtraukti į atliekamų prevencinės programos tyrimų sąrašą, galima lengvai apskaičiuoti ir stebėti šį diagnostinį rodiklį.

Pastebėti aiškūs skirtumai tarp lyčių, todėl moterims rekomenduojamas DTL cholesterolio kiekis kraujo plazmoje – $>1,2$ mmol/l, o vyrams – $>0,91$ mmol/l [16, 17]. Tačiau moterims po menopauzės DTL cholesterolio kiekis dažnai sumažėja, o kartu sumažėja ir antiaterosklerozinis jo poveikis.

1.2.4 Triacilgliceroliai

Triacilglicerolių (TG), kaip ir cholesterolio ar lipoproteinų, kraujyje padaugėja dėl įvairių priežasčių. Tos priežastys gali būti pirminės, dėl genetinių defektų, lemiančių kraujo plazmos lipidų ir lipoproteinų apykaitos sutrikimus. Taip pat priežastys gali būti ir antrinės, nulemtos gretutinių ligų ar sutrikimų, tokių kaip CD, hipotirozė, pankreatitas, sisteminė raudonoji vilkligė ir kt. Nemažiau svarbus lieka ir gyvenimo būdas – alkoholio, kontraceptinių vaistų, gausus gyvulinių riebalų vartojimas. Kita vertus, triacilgliceroliai yra ir būtini – tai pagrindinis riebalų rūgščių šaltinis mūsų organizme. Šių rūgščių pagalba raumeninis audinys aprūpinamas energija.

Kraujyje triacilgliceroliai yra dviejų rūšių: egzogeniniai – gauti su maistu ir endogeniniai – susintetinti organizme (kepenų, raumenų, riebalinio audinio, plonosios žarnos ląstelių endoplazminio tinklo (ET)). Laboratorinių tyrimų metu nustatomas visas TG mišinys [16, 17, 29]. Koncentracija kraujyje vyrų ir moterų organizme gali skirtis, ypač joms vartojant geriamuosius kontraceptikus. Taip pat su amžiumi triacilglicerolių koncentracija palaipsniui didėja. Taip pat pastebėti skirtumai ir tarp valstybių – Lietuvos gyventojų TG daug didesni lyginant su kitomis ES valstybėmis narėmis [17, 19]. Rekomenduojama trigliceridų reikšmė 0,5 – 1,7 mmol/l [16, 30].

Sisteminė apžvalga ir 61 perspektyvaus tyrimo metaanalizė atskleidė ryšį tarp kraujo plazmos triacilglicerolių padidėjimo ir didesnės ŠKL ir uždegimų rizikos. Kad širdies ir kraujagyslių ligų rizika padidėtų 13 proc., TG padidėti užtenka 1 mmol/l ($p < 0,001$) [19, 29, 30]. Todėl nustatčius hipertrigliceridemiją svarbu koreguoti mitybą, stebėti gretutines ligas ir, esant reikšmingam padidėjimui, laiku skirti medikamentinį gydymą. Norint tai užtikrinti – labai svarbi teisinga ir reguliariai teikiama prevencinių tyrimų sistema.

1.2.5 Gliukozė

Tai pagrindinis, o smegenų ląstelėms vienintelis, angliavandenis žmogaus kraujyje, kuris labai svarbus energijai gauti. Pakitusi gliukozės apykaita gali byloti apie rimtus organizmo sutrikimus. Tai tikslus rodiklis norint diagnozuoti cukrinį diabetą, sutrikusį gliukozės toleravimą ar metabolinį sindromą. Šias ligas svarbu diagnozuoti anksti, nes dėl jų pasireiškusi hiperglikemija žeidžia kraujagysles. Iki klinikinių studijų metu, naudojant modelį su transgeninėmis kasos ląstelėmis, imituojant pelėms 1 tipo cukrinį diabetą, buvo įrodytas

hiperglikemijos vaidmuo. Dėl lėtinės hiperglikemijos pakinta gliukozės metaboliniai keliai, dėl to susidaro šalutiniai medžiagų apykaitos produktai, žalojantys kraujagyslių sienelę [31]. Todėl gliukozės tyrimus pravartu atlikti dažnai .

Prevenicinėje programoje numatoma gliukozės koncentraciją kraujo plazmoje nustatyti tik asmenims, patenkantiems į rizikos grupę arba moterims nuo 50 iki 65 metų ir vyrams nuo 40 iki 55 metų. Kitiems pacientams, nemokamą gliukozės tyrimą gali pasiūlyti šeimos gydytojas, tačiau jie turi būti atliekami reguliariai, stebint pokyčius [6]. Kaip pirmojo pasirinkimo tyrimas galėtų būti ir gliukozės nustatymas šlapime. Sveiko žmogaus šlapime jos neturi būti (nebūna iki kol gliukozės koncentracija kraujyje neviršija 9–10 mmol/l, tačiau slenkstis gliukozei gali būti individualus). Tačiau vien šiuo tyrimu negalima pasikliauti, labai svarbūs išlieka ir kraujo ar kraujo plazmos tyrimai.

Norint palyginti tyrimus, būtina visuomet juos atlikti standartizuotai. Plazmoje gliukozės koncentracija net 15 proc. didesnė nei kraujyje, o veniniame kraujyje 7 proc. mažesnė nei kapiliariniame. Taip pat gliukozės koncentracija kinta ir su amžiumi, todėl detalai išskiriamos normos mažiems vaikams iki 6 metų. Būdai kaip galima tirti gliukozę taip pat įvairūs, tačiau šis tyrimas dažniausiai atliekama iš ryto, nevalgius 10–12 val. (tačiau ne daugiau 15 val.). Tačiau manoma, kad net tiriant ryte, žmogus veikiamas daugelio veiksnių (paskutinio valgymo laiko, streso, rūkymo ir t. t.), todėl vis dažniau atliekamas gliukozės tolerancijos mėginys. Gliukozę taip pat galima tirti ir atsitiktinai, tačiau interpretavimas yra sudėtingesnis, todėl tai dažniausiai atliekama tik skubios pagalbos skyriuose [16, 17].

Australijos mokslininkų atliktas gyvensenos tyrimas parodė, kad pakitusi gliukozės koncentracija kraujyje yra svarbus širdies ir kraujagyslių lygų mirtingumo prognostinis veiksnys [19]. Remiantis atliktais tyrimais, gliukozės koncentracija turėtų būti nustatoma ne rečiau nei bendrasis cholesterolis.

1.2.6 Uždegiminiai rodikliai

Aterosklerozė – lėtinis uždegiminis procesas, pažeidžiantis kraujagyslių sienelę. Todėl progresuojant šiai ligai galima nustatyti uždegiminių rodiklių pokyčius.

C reaktyvusis baltymas (CRB) vienas pirminių uždegimo žymenų, siejamas su kraujagyslių ligų rizika. Sveiko žmogaus organizme koncentracija labai maža, tačiau ūminio uždegimo metu gali svyruoti nuo mažiau nei 50 mg/l iki daugiau nei 500 mg/l. Šis baltymas reaguoja į daugelį nespecifinių reakcijų – audinių pažeidimus, infekcijas, uždegimus, stresą

arba didėja senstant, rūkant. Todėl atliekamas vienas – šis žymuo didelės diagnostinės reikšmės neturės. Rekomenduojama CRB reikšmė neturėtų viršyti 5 mg/l, o diagnozuojant širdies ligas – iki 3 mg/l [17, 23, 32]. 13 metų trukęs C reaktyvaus baltymo, kaip rizikos žymens, tyrimas (1994 m., 2001 m., 2007 m., n=6503) parodė, kad CRB yra tiesiogiai priklausomas nuo KŠL rizikos veiksnių ir atvirkščiai koreliuoja su DTL-Ch. Stipriausia koreliacija buvo pastebėta tarp CRB ir KMI bei sistolinio kraujo spaudimo. Tačiau studijų rezultatai nepatvirtino CRB priklausomybės nuo aterosklerozinės plokštelės augimo [33]. Dėl C reaktyvaus baltymo jautrumo infekcijoms ir audinių pažeidimui imta abejoti šio aktyvaus baltymo tiesioginiu dalyvavimu aterosklerozės procese, tačiau, kad jis svarbus neabejojama.

Dar 1997 m. JAV mokslininkas P. Ridker įrodė didelio jautrumo C reaktyvaus baltymo (djCRB) koncentracijos padidėjimo ryšį tarp ŠKL [34]. Kadangi djCRB yra informatyvus miokardo infarkto ir išeminio insulto žymuo, šis tyrimas buvo rekomenduojamas pacientams, kuriems yra padidėjusi aterosklerozės rizika. Gydytas statiniais buvo kaip sekanti prevencinė priemonė, nes, vartojant šiuos vaistus, djCRB reikšmingai sumažėja jau per du mėnesius [35].

Fibrinogenas dalyvauja antrinėje hemostazėje ir kartu su kitais baltymais yra svarbus krešėjimo procesams bei lemia kraujo klampumą ir trombocitų agregaciją. Pažeidus audinius aktyvinamos kraujo plazmos krešėjimo reakcijos (t. y. krešėjimo kaskada). Tai uždegiminės fazės baltymas, todėl koncentracijai kraujo plazmoje padidėjus, galima įtarti esant uždegimą ar audinių nekrozę. Rekomenduojama fibrinogeno reikšmė 2,0–4,0 g/l [17, 27]. Apie fibrinogeno padidėjimą gali įspėti ir kitas laboratorinis tyrimas – eritrocitų nusėdimo greitis (ENG). Tačiau vertinant šio baltymo tyrimą, svarbu nepamiršti, kad jį gali veikti ir pašaliniai veiksniai – estrogenų vartojimas, nėštumas, stresas, pakitę gyvenimo įpročiai ir kt. [17, 32].

Yra ir daugiau uždegimo žymenų, tokių kaip įvairūs citokinai (TNF- α), interleukinai (IL-1, IL-6, IL-18), chemokinai (MCP-1) bei žymenų, susijusių su aterosklerozinės plokštelės nestabilumu ar plyšimu (oksiduoti MTL, Lp-FLA2, MPO ir kiti), tačiau klinikinėje praktikoje plačiai nėra naudojami. Dažniausia to priežastis – mažas specifiskumas [34]. Į prevencinės programos tyrimų sąrašą, iš uždegiminių žymenų, yra įtrauktas tik C reaktyvaus baltymo tyrimas.

1.3 Aterosklerozės patogenezė

Aterosklerozės sąvoka yra graikų kilmės ir susideda iš dviejų žodžių – aterosė (riebalų kaupimasis kartu su makrofagais) ir sklerozė (organo peraugimas jungiamuoju audiniu ir

funkcijos praradimas). Tai nėra tipinė liga ir jos simptomai gali nepasireikšti dešimtmečius [36].

Aterosklerozės vystymosi procesas lėtinis, tačiau be esminio komponento – cholesterolio, jis nevyktų. Aterosklerozė yra hiperlipidemijos ir lipidų oksidacijos pasekmė [23, 31, 36]. Išskiriamos šios aterosklerozės stadijos:

- Endotelio ląstelių vientisumo pažeidimas;
- Intensyvesnė adhezijos molekulių raiška;
- Monocitų ir limfocitų migracija ir adhezija;
- Uždegiminių citokinų išskyrimas;
- Oksiduotų MTL infiltracija
- Makrofagų virtimas putotomis ląstelėmis;
- Kraujagyslių miocitų proliferacija, migracija į intimą;
- Lipidų ir fibrozinio audinio kaupimasis [17, 21, 37].

1.3.1. Kraujagyslių endotelio pažeidimas

Aterosklerozės vystymasis daugiaveiksmis procesas, kuriam daro įtaką daugelis veiksnių. Amžius, lytis, paveldimumas – tai nekoreguojami veiksniai, tačiau į daugelį kitų galime laiku atkreipti dėmesį.

Nutukimas svarbus koreguojamas rizikos veiksnys, tačiau EUROASPIRE IV duomenimis kas antras (45 proc.) pacientas, sergantis KŠL, buvo nutukęs. Vyrauja centrinio tipo nutukimas (61,4 proc.), leidžiantis įtarti metabolinį sindromą. Tačiau nutukimo problema didelė ne tik Lietuvoje, bet ir Europoje. Vertinant KŠL sergančius pacientus 24 Europos šalyse, pastebėta, kad bendrai antsvorį turi net 82,1 proc., pusę jų nesilaiko jokių svorio mažinimo rekomendacijų [10, 17].

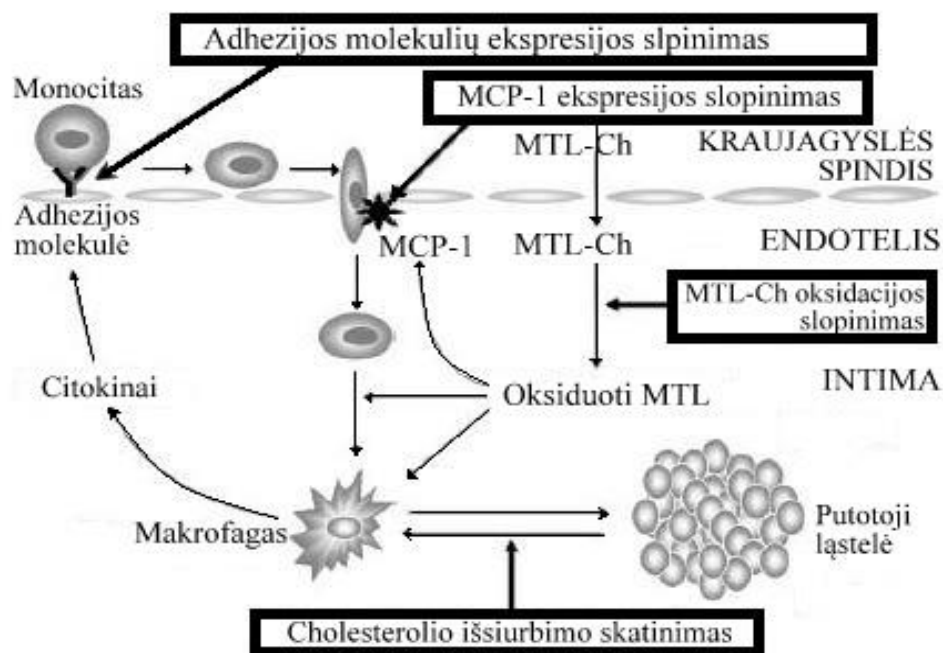
Hipertenzija – paplitusi liga, reikšmingai didinanti kardiovaskulinių ligų riziką. Širdies ir kraujagyslių ligų rizika palaipsniui didėja sistoliniam kraujo spaudumui viršijus 130–139 mmHg, o diastolinam 85–89 mmHg. 2006–2010 m. LitHir tyrimo duomenys atskleidė hipertenzijos paplitimą Lietuvoje. Tiriant nesergančius širdies ir kraujagyslių ligomis asmenis (n=458 369), hipertenzija buvo nustatyta net 57,6 proc. vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų. Net 94 proc. arterine hipertenzija sergančių pacientų turėjo bent vieną papildomą rizikos veiksnių, dažniausias tarp jų – dislipidemiją. Kardiovaskulinių ligų rizika dar labiau padidėja

kartu esant mažam fiziniam aktyvumui, CD, nepilnavertei mitybai, rūkymui, stresui, metaboliniam sindromui, sergant sunkiomis virusinėmis infekcijomis [37, 38].

Rizikos veiksniams veikiant nuolat – žalojamas kraujagyslių endotelis. Net mažiausias endotelio pažeidimas lemia ląstelių pralaidumo didėjimą, dėl ko mažo tankio lipoproteinų ir kitų aterogeninių medžiagų patekimas lengvėja. Šis procesas spartėja MTL-Ch koncentracijai kraujo plazmoje viršijus ribą. Tuomet MTL ilgesnį laiką cirkuliuoja kraujyje ir yra greičiau modifikuojami – chemiškai acilinami ar oksiduojami. Taip pat pažeidus endotelį pakinta jo homeostazinės savybės bei aktyvinamos ląstelės, kurios ima skirti uždegimą skatinančius citokinus, chemikinus, augimo faktorius [17, 27].

1.3.2. Lipidų kaupimasis

Mažo tankio lipoproteinai dėl savo dydžio, kiekio ar modifikacijų į gilesnius endotelio sluoksnius skverbiasi lėtai, tačiau pažeidus endotelį, pralaidumas padidėja. Tačiau koncentracijai kraujyje padidėjus – jų skvarba ir modifikacija intensyvėja. Modifikuoti MTL stimuliuoja endotelio ląsteles, dėl ko ekspresuojamas monocitų chemotaksio baltymas - 1 (MCP-1). Pakitę mažo tankio lipoproteinai taip pat stimuliuoja ir makrofagus, o šie, ekspresuodami citokinus, aktyvina endotelio sukibimo molekules. Monocitai, priartėję prie arterijos sienelės, transformuojasi į makrofagus. Intimoje makrofagai fagocituoja oksiduotus MTL ir virsta putotomis ląstelėmis (6 pav.). Šios ląstelės po endotelium pradeda formuoti lipidinę dėmę [17, 39].



6 pav. Aterogenezės eiga. Kvadratėliuose pateikti procesai, trukdantys aterosklerozės progresavimui [39].

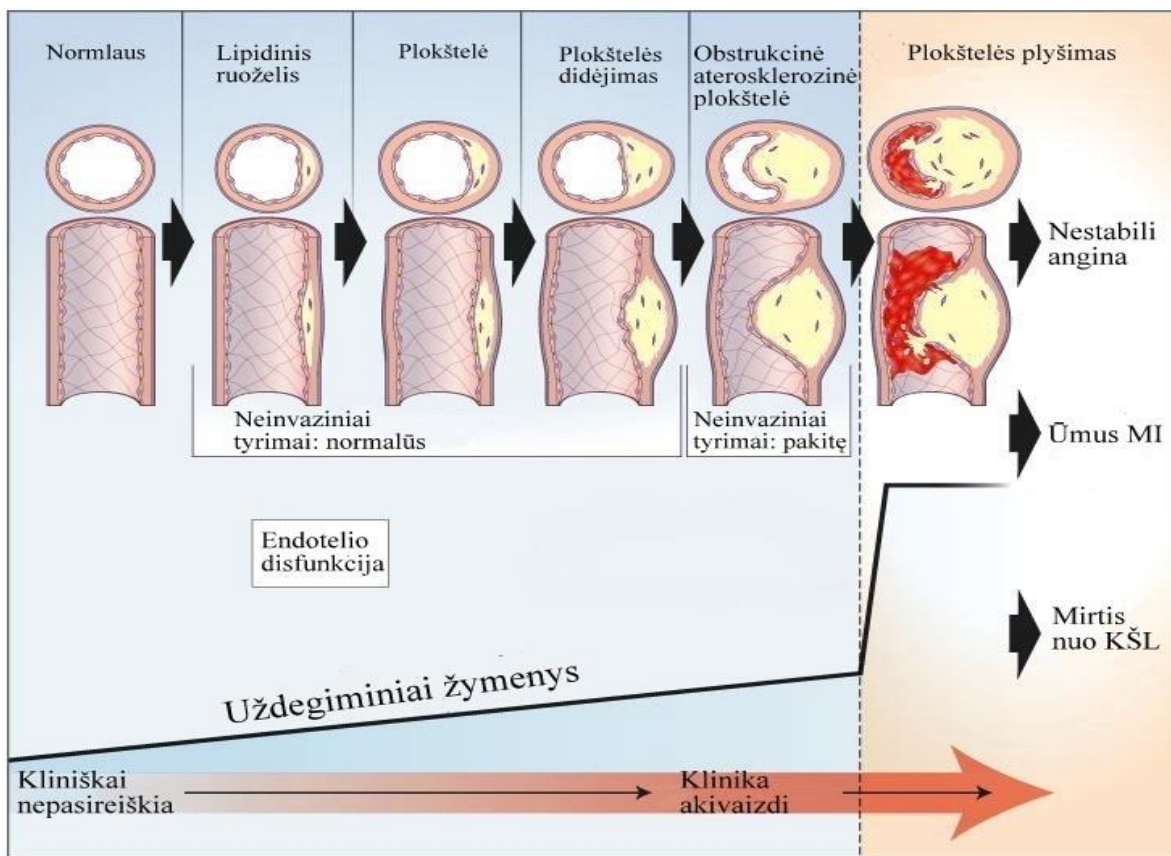
Lipidinė dėmės susidarymas yra pirmas aterosklerozinio proceso požymis, pasireiškiantis vidinio kraujagyslės sluoksnio disfunkcija. Endotelyje atsiranda minimalūs biocheminiai pokyčiai, lemiantys tolimesnį aterosklerozinės plokštelės susidarymą.

1.3.3. Aterosklerozės progresavimas

Ateroskleroziniai pakitimai prasideda dar pirmajame gyvenimo dešimtmetyje, kai lipidinės dėmelės ima formuotis aortos ar stambiųjų arterijų intimoje. Pradžioje, esant nedideliame užląstelinių lipidų sluoksniui, spindis nesikeičia. Cholesterolis, kaupdamasis didelių ir vidutinio dydžio kraujagyslių makrofaguose, lemia arterijos sienelėse esančių skirtingų ląstelių proliferaciją. Diferencijuojantis ir proliferuojant miocitams bei daugėjant kolageno, iš lipidinės dėmės formuojasi ateroma. Tai susiaurina spindį bei trikdo kraujotaką [17, 23, 31].

Procesui komplikuojantis ir ateromai augant, kraujagyslės spindis siaurėja. Kai plokštelė užima daugiau 40 proc. ląstelės spindžio, arterinis kanalas laikomas užimtu ir ribojančiu kraujo pratekėjimą. Galiausiai netolygus arterijų paviršius sukelia krešulių susidarymą, dėl ko staiga sutrinka kraujo tėkmė. Tačiau plokštelė arterijos sienelėje gali ir

nesiaurinti spindžio, tai nebyli išeminė stadija. Tačiau abiem atvejais plokštelės formavimasis baigiasi jos plyšimu ir sukelia pavojingas gyvybei pasekmes (7 pav.) [36, 40].

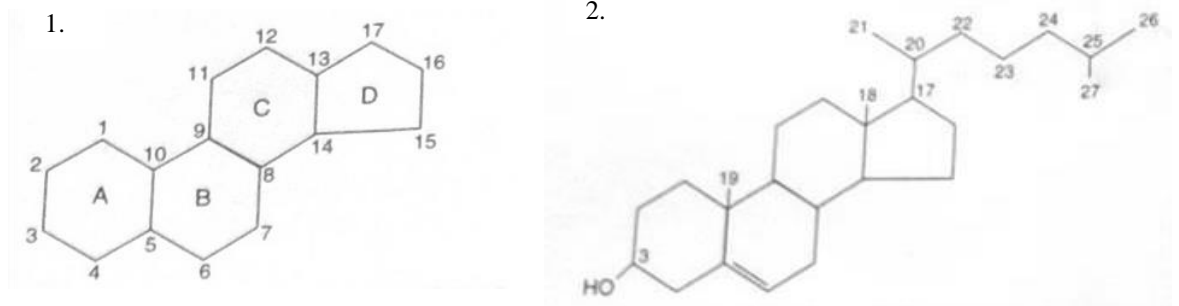


7 pav. Aterosklerozės progresavimas [41].

Todėl prevencinės programos tiksluose numatyta kuo anksčiau nustatyti aterosklerozinės plokštelės formavimosi ir jos plyšimo sukeltamų komplikacijų riziką. Tačiau svarbu atkreipti dėmesį, kad ilgą laiką neinvazinių tyrimų rodikliai ir uždegiminiai žymenys gali būti pakitę nedaug arba išlikti normalūs, todėl svarbu įvertinti kuo daugiau rizikos veiksnių ir jei įmanoma juos koreguoti.

1.3.4. Dislipidemijos gydymas

Cholesterolis, tai aliciklinis junginys sudarytas iš keturių sujungtų žiedų (8.1 pav.). Viena hidroksilo (-OH) grupė jungiasi prie trečio anglies atomo (C3), o tarp penkto ir šešto (C5-C6) anglies atomų susidaro dviguba jungtis. Prie D žiede esančio C17 prisijungus aštuonių narių šakotai angliavandenilio grandinei ir metilo grupėms (C10 ir C13 pozicijose) gauname cholesterolio molekulės struktūrą (8.2 pav.).



8 pav. Cholesterolio struktūra: 1. Anglies atomų žiedai; 2. Anglies atomų žiedai su funkcinėmis grupėmis [42].

Cholesterolis gali būti sintetinamas įvairiose organizmo ląstelėse (kepenyse, odoje, smegenyse), tačiau aktyviausia sintezė žarnyno ir kepenų ląstelėse. Cholesterolis susidaro ET ir citozolyje iš acetil-KoA. Pastarasis junginys susidaro mitochondrijose aminorūgščių, riebalų rūgščių ir gliukozės katabolizmo metu. Nors sintezė apima daugiau kaip 35 reakcijas, galime suskirstyti į penkias pagrindines stadijas:

1. Iš acetil-KoA veikiant HMG-KoA susidaro mevalonato;
2. Mevalonatas fosforilinimas ir dekarboksilinimas;
3. Dėl izoprenoidinių molekulių kondensacijos susidaro tarpinis junginys - skvalenas;
4. Skvalenas ciklizuojamas, susidaro lanosterolis;
5. Lanosterolis virsta cholesteroliu;

Cholesterolio biosintezės reguliavimui svarbiausia HMG-KoA virtimo mevalonatu reakcija. Šios reakcijos greitis priklauso nuo reguliacinio fermento HMG-KoA reduktazės, kurią inhibuojant slopinamos tolimesnės reakcijos, o kartu ir cholesterolio sintezė. Cholesterolio biosintezė gali būti reguliuojama natūraliai, reaguojant į cholesterolio poreikį (pvz.: gaunant daug su maistu HMG-KoA reduktazė slopinama), tačiau siekiant išspręsti hipercholesterolemijos problemą buvo atrasti HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, dar kitaip vadinami statinai. Reikšmingiausias pokytis statinų terapijos požiūriu įvyko po Skandinavijoje atlikto 4S tyrimo. Tai pirmas didelis statinų veiksmingumo tyrimas, kurio metu buvo stebėtinais ženklus mirtingumo nuo KŠL sumažėjimas (42 proc.), o bendras mirtingumas sumažėjo net 30 proc. [17, 42, 43, 44].

Pagal veiksmingumą ir gebėjimą mažinti plazmos MTL-Ch kiekį statinai gali būti skirstomi į tris grupes. Pirmos kartos HMG-KoA reduktazės inhibitoriai buvo pristatyti dar devintajame dešimtmetyje. Jai priskiriamas lovastatinas, pravastatinas ir fluvastatinas. Nors šios grupės statinai buvo labai mažai veiksmingi, tačiau studijų metu įrodyta, kad vartojant

pravastatiną mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija kraujyje mažėja. Antros kartos statinams priskiriami atorvastatinas ir simvastatinas. Vartojant šiuos vaistus MTL-Ch koncentracija kraujyje sumažėja 30 proc., lyginant su pirmos kartos statiniais (net vartojant perpus mažesnes dozes). Patys stipriausi – rosuvastatinas, pitavastatinas, priskiriami trečios kartos statinams. Jų unikali cheminė sudėtis leidžia kelis kartus stipriau surišti HMG-KoA reduktazę, tačiau dėl galimo šalutinio poveikio labai svarbu skirti tinkamą dozę [40, 45]. Be ankščiau minėtų statinų svarbu nepamiršti kito vaisto – ezetimibo. Ji slopina cholesterolio absorbciją žarnyne, tačiau dėl to, kad ezetimibo vartojimo pasekoje nesuintensyvėtų cholesterolio sintezė kepenyse, kartu būtinas statinų vartojimas. Tokia dviguba inhibicija ne tik sumažina MTL-Ch 50 proc., bet ir kardiovaskulinių ligų riziką (IMPROVE-IT, 2014m., tęsiamas iki šiol) [44,45]. EUROASPIRE IV tyrimo duomenimis (2017 m.) statinų vartojimas Lietuvoje mažiausias, lyginant su kitomis Europos šalimis. Dėl nepakankamo lipidus mažinančių vaistų vartojimo, tikslingą MTL cholesterolio koncentraciją kraujyje pasiekia tik 5 proc. [10].

Lietuvoje 2000 m. sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. 49 buvo patvirtintas kompensuojamų vaistų sąrašas. Statinai (atorvastatinas, fluvastatinas, pravastatinas, simvastatinas) buvo skiriami tik iki 6 mėn. po MI ar nestabilios krūtinės anginos ūminio epizodo. Šiuos vaistus galėdavo išrašyti tik specialistai kardiologai, atlikus lipidogramą, kai B-Ch > 5 mmol/l, MTL-Ch >3 mmol/l ar TG > 2 mmol/l. Vaistai kompensuojami 80 proc. kainos [5]. Nuo 2000 m. įsakymas buvo keičiamas 123 kartus. Aterosklerozės rizikos veiksniams mažinti svarbiausi šie pakeitimai:

- 2005 m. liepos 5 d. priimtu Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymo pakeitimu (V-550) į kompensuojamų vaistų sąrašą, po MI ar nestabilios krūtinės anginos epizodo, buvo įtrauktas rosuvastatinas [46].
- 2005 m. gruodžio 2 d. pakeitimu (V-938), patikslinta rosuvastatino dozė, o 2006 m. birželio 13 d. pakeitimu (V-484) reguliuojamos ir likusiųjų statinų dozės (ne daugiau 10 mg per parą). Taip pat nutarta, jog gydymas statiniais po MI ar nestabilios krūtinės anginos epizodo turėtų trukti ne iki 6, o iki 12 mėn. [47, 48].
- Nuo 2007 m. kovo 11 d. (V-137) leista statinus išrašyti ir šeimos gydytojams, tačiau tik po kardiologo konsultacijos [49].
- Nuo 2007 m. gruodžio 13 d. (V-1018) nutarta kartu su statiniais, po gydymo stacionare, skirti ir *Ac. Acetylsalicylicum* (iki 4 mėn.) [50].
- 2008 m. balandžio 4 d. (V-266) nutarta statinus po MI ar nestabilios krūtinės anginos epizodo skirti nuolatiniam gydymui. Taip pat į endokrininių, mitybos ir medžiagų apykaitos ligų sąrašą įtraukiamas naujas punktas – „Lipoproteinų apykaitos

sutrikimai ir kitos lipidemijos“. Juo, pagal numatytą prevencinę programą, kai B-Ch $\geq 7,5$ mmol/l, MTL cholesterolis $\geq 6,0$ mmol/l, TG $\geq 4,5$ mmol/l, numatoma skirti atorvastatiną, pravastatiną ar simvastatiną. Vaistus gali išrašyti šeimos gydytojai, tačiau tik po kardiologo konsultacijos [51].

- Per dešimtmetį nuo kompensuojamų vaistų sąrašo įstatymo Nr.49 patvirtinimo keitėsi daugybės preparatų skyrimo tvarka. 2010 m. birželio 30 d. (V-599) pateikta pilnai atnaujinta kompensuojamų vaistų lentelė. (1 priedas – kompensuojamų vaistų sąrašo dalis, susijusi su dislipidemijų ir kraujotakos sistemos ligų gydymu) [52].
- 2012 m. (V-141) rizovastatiną leista išrašyti ir vidaus ligų bei šeimos gydytojams, o po nestabilios krūtinės anginos kompensuojama ilgiau nei 6 mėn. [53].
- 2015 m. (V-1535) nutarta statinus (atrovastatiną, fluvastatiną, rozuvastatiną, simvastatiną) PP dalyvaujantiems asmenims skirti, kai MTL-Ch $\geq 3,0$ mmol/l. Vaistus gali išrašyti kardiologas, šeimos ar vidaus ligų gydytojas. Taip pat statinus nuspręsta skirti ir po smegenų išemijos priepuolių ar esant su jai susijusiems sindromams. Vaistus išrašo neurologas, o jei MTL-Ch $\geq 1,8$ mmol/l, vėliau vaistus gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytoja. Po MI, krūtinės anginos (patvirtinus diagnozę elektrokardiografiniais ar vaizdiniais krūvio mėginiais) ar smegenų infarkto MTL-Ch esant $\geq 1,8$ mmol/l vaistai taip pat gali būti kompensuojami [54].
- Nuo 2016 m. gegužės mėn. atorvastatinas kompensuojamas ir hipertenzinės ligos atvejais, pagal prevencijos programą, jei MTL cholesterolis $\geq 3,0$ mmol/l [55].
- 2018 sausio 17 d. pakeitimu, po MI statinus (atrovastatiną, fluvastatiną, rozuvastatiną, simvastatiną) gali išrašyti ne tik kardiologas, bet ir šeimos, vidaus ligų gydytojas, kai MTL-Ch $\geq 1,8$ mmol/l [56].

Sekant 17 metų trukusią vaistų kompensavimo pakeitimų chronologiją akivaizdu, kad atliekant vis daugiau tyrimų pastebėta teigiama statinų nauda, tačiau ar ši informacija pasiekia visuomenę? Dėl mažo pacientų informuotumo dažnai pastebimas pacientų priešiškusis šiems vaistams, nors sunkus šalutinis poveikis pasitaiko tik 3 proc. vartojusių pacientų [44]. Vaistų skyrimas ir kompensavimas tapo neatsiejamas nuo laboratorinių tyrimų ir galbūt ateityje, siekiant sumažinti aterosklerozės sukeltų komplikacijų riziką, bus įtraukiama daugiau aterosklerozės biocheminių žymenų.

1.4 Aterosklerozės rizikos veiksniai

Lytis, amžius ir šeimos anamnezė – pagrindiniai nemodifikuojami veiksniai svarbūs aterosklerozės patogenezėje. Moterų grupėje stebimas reikšmingai didesnis DTL cholesterolio kiekis, todėl vyriška lytis priskiriama rizikos veiksniams, lemiantiems aukštą MTL cholesterolio koncentraciją kraujyje. Ypač rizika padidėja vyrams sulaukus 45 metų, tačiau po menopauzės tarp moterų ir vyrų ŠKL rizika reikšmingai nebesiskiria [15, 16, 57].

Modifikuojami rizikos veiksniai gali būti skirstomi į tradicinius (rūkymas, alkoholis, nutukimas, dislipidemija, cukrinis diabetas ir kt.) ir netradicinius (oksidacinis stresas, endotelio disfunkcija, koaguliaciniai sutrikimai ir kt.). INTERHEART tyrimo metu buvo išskirti devyni modifikuojami rizikos veiksniai, 90 proc. esantys pirmojo miokardo infarkto priežastimi: rūkymas, hipertenzija, diabetas, dislipidemija, liemens/klubų nutukimo santykis, fizinis aktyvumas, alkoholio vartojimas, plazmos apolipoproteinai ir psichosocialiniai veiksniai [57].

Cukrinis diabetas (CD) – viena svarbiausių išeminės širdies ligos priežasčių, kuri mirtingumą padidina 2–3 kartus. Sergantiems CD padidėja trombocitų hiperagregacija bei adhezinis pajėgumas. Apskaičiuota, kad CD sergantiems vyrams širdies nepakankamumo rizika padidėja maždaug du kartus, o moterims – net penkis. Tai svarus argumentas, įrodantis, kad gliukozės koncentracija kraujyje turi būti stebima reguliariai. Yra duomenų, kad ir hipoglikeminės (priklausomai nuo sunkumo) būklės gali lemti MI ar insulto išsivystymą [16, 27, 58].

Jeigu cukrinio diabeto diagnozės patvirtinti negalima (gliukozės kiekis kraujyje padidėjęs saikingai 5,6–10,0 mmol/l) svarbu išsiaiškinti ar nėra sutrikusi gliukozės tolerancija. Apie 5 proc. tokių pacientų kasmet susergera diabetu, todėl svarbu juos nuolat stebėti. Be to, esant sutrikusiai gliukozės tolerancijai, greičiau vystosi aterosklerozė.

Esant diabetui dažniausiai paspartėja aterosklerozės vystymasis [31]. Hiperglikemija, kaip ir hiperlipidemija yra susijusi su padidėjusia oksidacine žala [36]. Dėl įvairių CD sąsajų su širdies ir kraujagyslių ligomis į KŠL rizikos vertinimo prevencinės programos tikslus įeina ir cukrinio diabeto bei gliukozės tolerancijos atvejų išaiškinimas. Pacientai, sergantys CD, yra priskiriami ypač didelės ŠKL rizikos grupei, todėl jiems suteikiama kraujagyslių ligų išsamaus įvertinimo paslauga apmokama valstybės įstatymo numatyta tvarka [2].

2. TYRIMO METODAI IR TIRIAMIEJI

2.1 Bendra tiriamųjų charakteristika

Tyrimo dalyvavo pacientai, 18–83 metų vyrai ir moterys, kurie 2017.06.01–2017.07.31 laikotarpiu kreipėsi dėl cholesterolio ištyrimo. Iš viso buvo tirti 474 Vilniaus miesto gyventojai, iš kurių 212 tiriamiesiems tyrimai buvo atlikti pasinaudojant valstybės finansuojama širdies ir kraujagyslių ligų prevencine programa.

Visiems tiriamiesiems kraujo tyrimai buvo atliekami laikantis šių sąlygų:

- Ryte, nevalgius ir nerūkius bent 8–14 val.;
- Mėginys buvo imtas toje pačioje padėtyje – sėdint;
- Vena buvo užspausta ne ilgiau nei 1 min.;
- Tyrimui naudojamas tik serumas;
- Serumai negalėjo būti hemolizuoti, ikteriniai ar lipeminiški.

2.2 Tyrimo metodai

2.2.1 Biocheminiai tyrimai

Ėminiai biocheminiams tyrimams buvo imami slaugytojų standartinėmis sąlygomis, procedūrai naudojant vakuuminę kraujo paėmimo sistemą. Ėminiai įprastine tvarka iš karto buvo registruojami ir koduojami bei pristatomi į klinikinės biochemijos laboratoriją. Tik visiškai sukrešėjus mėginiai buvo centrifuguojami 10 min., 10 000 aps/min greičiu.

Į tyrimą buvo įtraukiami šie biocheminiai rodikliai: bendrasis cholesterolis, mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, trigliceridai, C reaktyvusis baltymas ir gliukozė. Visų jų koncentracijos kiekybinis *in vitro* tyrimas buvo atliekamas laboratorijoje su visiškai automatiniu *Cobas integra 400 plus* (Roche diagnostics, Šveicarija) biocheminiu analizatoriumi. Kiekybiniam kraujo serumo tyrimui buvo naudojami gamintojo rekomenduojami sertifikuoti reagentai, darbiniai tirpalai, kontroliniai serumai ir kalibrantai. Kad įsitikinti rezultatų tikslumu, pradedant darbą, kasdien ryte buvo atliekama dviejų lygių kontrolė su kontroliniais serumais. Rezultatai būtinai turėdavo patekti į leistinas -

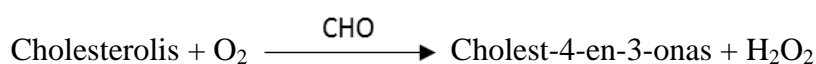
2SD ir +2SD ribas. Kontrolės rezultatams netitinkant ribų visuomet buvo imtasi numatytų koregavimo veikslių [59]. Biocheminių analizių tikslumui užtikrinti periodiškai atliekamas ir išorinės kokybės kontrolės vertinimas (LABQUALITY (Suomija); RIQAS (Jungtinė karalystė)).

2.2.1.1 Bendrojo cholesterolio koncentracijos nustatymas

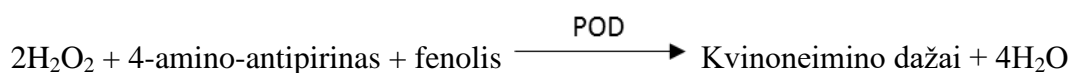
Metodo principas – fermentinis, kolorimetrinis su cholesterolio esteraze, cholesterolio oksidaze bei 4-amino-antipirinu. Vykstant hidrolizės reakcijai iš cholesterolio esterių, veikiant cholesterolio esterazei (CHE), gaunamas laisvas cholesterolis ir riebalų rūgštys.



Reakcijos metu atsipalaidavęs cholesterolis oksiduojamas, reakciją katalizuoja cholesterolio oksidazė (CHO).



Rakcijoje susidaręs vandenilio peroksidas, peroksidazės (POD) poveikyje, jungiasi su fenoliu ir 4-amino-antipirinu. Susidaro raudonos spalvos kvinoneimino dažas.



Susidariusio raudono kvinoneimino dažo spalvos intensyvumas tiesiogiai proporcingas cholesterolio koncentracijai mėginyje. Dažo sukeltas absorbcijos pokytis išmatuojamas spektriniu būdu, kai šviesos bangos ilgis 520/629 nm.

Testo aktyvūs komponentai:

Fosfatas (pH 6,8)	17 mmol/l
Natrio cholatas	3,1 mmol/l
Fenolis	23 mmol/l
4-amino-antipirinas	0,4 mmol/l
CHE (mikrobinis)	≥1,9 μkat/l
CHO (mikrobinis)	≥1,2 μkat/l
POD (krienu)	≥12 μkat/l
Surfaktantas, stabilizatorius	

Reagentas į laboratoriją pristatomas jau paruoštas ir iš karto gali būti naudojamas. Kiti reagentai, pagal gamintojo rekomendacijas, privalo būti laikomi 2–8°C temperatūroje. Tokioje temperatūroje neatidarytas reagentas lieka stabilus iki nurodytos galiojimo datos. Atidarius, analizatoriuje išlieka stabilus 8 savaites.

Mėginiai: serumas arba plazma (ličio heparinas). Po kraujo paėmimo vakumine sistema būtinas centrifūgavimas. Tyrimą atlikti pageidautina ėminio paėmimo dieną. Analizatoriaus matavimo ribos 0,1–20,7 mmol/l. Mėginiams, kurių cholesterolio koncentracija didesnė – galima pritaikyti pakartotinio atlikimo su automatiniu praskiedimu funkciją (1:10).

Poveikis: Tyrimo rezultatai patikimi kol hemolizės indeksas nesiekia 700, o lipemijos indeksas neviršija 2000. Geltos atveju kai ikterijos indeksas pasiekia 16, o konjuguoto bilirubino koncentracija kraujyje $\geq 274 \mu\text{mol/l}$, nekonjuguoto $\geq 239 \mu\text{mol/l}$, tyrimo rezultatai gali būti klaidingi.

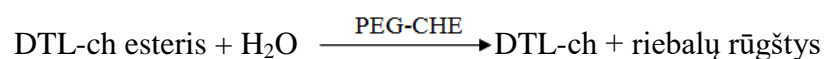
Kalibravimas: su kalibrantu *f.a.s.*, o kaip nulinis taškas naudojamas dejonizuotas vanduo. Atliekama kiekvienai partijai. Kalibracija linijinė regresija, dviejų taškų.

Kokybės kontrolė: galioja 24 val, todėl atliekama kasdien su *PreciControl Multi* kontroliniu serumu (pirmas ir antras lygiai) bei po kiekvieno kalibravimo.

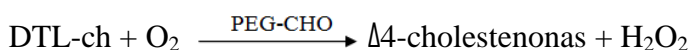
Gamintojo rekomenduojama reikšmė: $<5,2 \text{ mmol/l}$ [59, 60].

2.2.1.2 Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos nustatymas

Metodo principas – homogeninis fermentinis kolorimetrinis. Terpėje esantnt magnio jonams, dekstrano sulfatas sudaro vandenyje tirpius kompleksus su MTL, LMTL ir chilomikronais. Tuomet jie atsparūs plietilenglikoliu (PEG) modifikuotiems fermentams. Toliau vyksta fermentinė reakcija pagal CHE bei CHO prisijungimą prie PEG per amino grupes, kurios pagalba nustatomas DTL cholesterolis. Pirmiausia CE kiekybiškai suskaldo cholesterolio esterius į laisvą cholesterolį ir riebiąsias rūgštis.



Cholesterolio estarazės pagalba, dalyvaujant deguoniui, DTL cholesterolis oksiduojamas iki Δ^4 -cholestenono ir vandenilio peroksido.



Susidaręs vandenilio peroksidas, dalyvaujant peroksidazei, reaguoja su 4-amino-antipirinu ir Natrio N-(hidroksi-3-sulfopropil)-3,5-dimetoksianilinu (HSDA). Susidaro purpurinės-mėlynos spalvos dažas, kurio spalvos intensyvumas yra tiesiogiai proporcingas DTL-Ch koncentracijai.



Dažo sukeltas absorbcijos pokytis matuojamas fotometriškai prie 600/700 nm bangos ilgio.

Testo aktyvūs komponentai:

Pirmasis reagentas		Antrasis reagentas	
Buferis (pH 7,0)	10,07 mmol/l	Buferis (pH 7,0)	10,07 mmol/l
CHE	96,95 mmol/l	PEG-CHE (<i>Pseudomonas spp.</i>)	≥3,33 μkat/l
Dekstrano sulfatas	1,5 g/l	PEG-CHO (<i>Streptomyces spp.</i> , rekombinantinė)	≥127 μkat/l
Magnio natrio heksahidratas	≥11,7 mmol/l	Peroksidazė (krienu)	≥333 μkat/l
HSDA	0,96 mmol/l	4-amino-antipirinas	2,46 mmol/l
Askorbato oksidazė (<i>Eupenicillium spp.</i> , rekombinantinė)	≥50 μkat/l	Konservantas	
Peroksidazė (krienu)	≥16,7 μkat/l		
Konservantas			

Reagentas gaunamas paruoštas naudojamui. Pagal gamintojo rekomendacijas privalo būti laikomas 2–8°C temperatūroje. Tokioje temperatūroje neatidarytas reagentas lieka stabilus iki nurodytos galiojimo datos. Atidarius, analizatoriuje išlieka stabilus 12 savaitių.

Mėginiai: serumas arba plazma (ličio heparinas, K₂EDTA). Prieš tyrimą mėginį būtina centrifuguoti. 2–8°C temperatūroje mėginio stabilumas 7 dienos. Analizatoriaus matavimo ribos 0,08 – 3,10 mmol/l. Mėginius, kurių DTL cholesterolio koncentracija didesnė, ištirti galime pasirinkus pakartotinį atlikimą su automatiniu praskiedimu (1:2).

Poveikis: Gelta reikšmingo poveikio rezultatams neturi, kol ikterijos indeksas nesiekia 30 (t. y. konjuguoto bilirubino koncentracija kraujyje nesiekia 513 μmol/l, o nekonjuguotas 1026 μmol/l). Hemolizė nėra reikšminga kol hemolizės indeksas nesiekia 1200, o norint užtikrinti rezultatų patikimumą lipemijos indeksas negali viršyti 1800 (TG >13,7 mmol/l).

Kalibravimas: su kalibrantu *f.a.s.lipids*, atliekama kiekvienai partijai. Kalibracija tiesinė, dviejų taškų.

Kokybės kontrolė: galioja 24 val, todėl atliekama kasdien su *PreciControl Multi* kontroliniu serumu (pirmas ir antras lygiai) bei po kiekvieno kalibravimo.

Gamintojo rekomenduojama reikšmė: Matuojant serumą ar ličio heparino plazmą >1,68 mmol/l, o atliekant DTL-Ch tyrimą iš plazmos su K₂EDTA, rekomenduojama atsakymus perskaiciuoti taikant 1,03 koeficientą [60, 61].

2.2.1.3 Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos nustatymas

Laboratorijoje nėra galimybės mažo tankio lipoproteinų cholesterolį nustatyti tiesiogiai, todėl MTL-ch koncentracija apskaičiuojama naudojant Friedvaldo formulę:

$$\text{MTL cholesterolis (mmol/l)} = \text{bendrasis cholesterolis} - (\text{DTL cholesterolis} + \text{TG}/2,22).$$

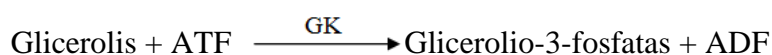
Tačiau remiantis rekomendacijomis, ši formulė tinka tik tuomet, kai $\text{TG} \leq 4,54 \text{ mmol/l}$ [16, 17]. Triacilgliceroliams viršyjus 4,5 mmol/l ribą pacientų serumas siunčiamas į kitą laboratoriją.

2.2.1.4 Triacilglicerolių koncentracijos nustatymas

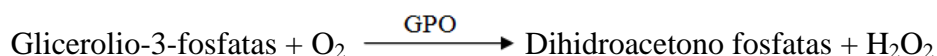
Metodo principas – fermentinis kolorimetrinis su glicerolio fosfato oksidaze ir 4-aminofenazonu. Fermentui lipoproteinlipazei (LPL) hidrolizuojant triacilglicerolius, susidaro glicerolis ir riebalų rūgštys.



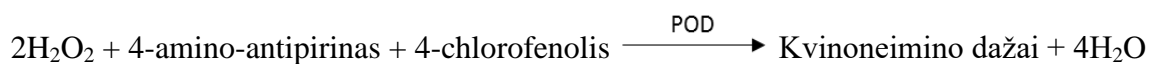
Toliau glicerolis, veikiant glicerolio kinazei (GK), fosforilinamas į glicerolio-3-fosfatą.



Susidaręs glicerolio-3-fosfatas sekančios reakcijos metu, dalyvaujant glicerolio fosfato oksidazei (GPO), yra oksiduojamas. Susidaro dihidroacetono fosfatas ir H₂O₂.



Peroksidazės poveikyje, vandenilio peroksidas oksidaciniu būdu susijungia su 4-chlorofenoliu ir 4-amino-antipirinu, ko pasekoje susidaro raudonos spalvos kvinoneimino dažas.



Absorbcijos pokytis, matuojant 512/659 nm bangos ilgyje, yra proporcingas triacilglicerolių koncentracijai mėginyje.

Testo aktyvūs komponentai:

Lipoproteinlipazė (mikrobinė)	≥ 66 μkat/l
Glicerolio kinazė (mikrobinė)	≥ 2,4 μkat/l
Glicerolio fosfato oksidazė (mikrobinė)	≥ 33 μkat/l
POD (krienų)	≥ 1,3μkat/l
ATP	1,1 mmol/l
Mg ²⁺	32 mmol/l
4-amino-antipirinas	0,1 mmol/l
4-chlorofenolis	3,4 mmol/l
Buferis (pH 6,8)	40 mmol/l

Surfaktantas, stabilizatorius

Gautas reagentas gali būti iš karto naudojamas. Pagal gamintojo rekomendacijas privalo būti laikomas 2–8°C temperatūroje. Tokioje temperatūroje neatidarytas reagentas lieka stabilus iki ant pakuotės nurodytos galiojimo datos. Atidarius, analizatoriuje išlieka stabilus 8 savaites.

Mėginiai: serumas arba plazma (ličio heparinas, K₂EDTA). Pacientams prieš tyrimą rekomenduojama nevalgyti 10–14 valandų. Mėginį būtina centrifūguoti. 2–8°C temperatūroje mėginio stabilumas 7 dienos. Analizatoriaus matavimo ribos 0,04–10 mmol/l (su automatinio praskiedimu 0,04–100 mmol/l). Mėginius, kurių TG koncentracija didesnė, būtina tirti pakartotinai pasirenkant pakartotinį atlikimą su automatinio praskiedimu (1:10).

Poveikis: Gelta reikšmingo poveikio rezultatams neturi, kol bendro bilirubino koncentracija nesiekia 86 μmol/l. Hemolizė nėra reikšminga kol hemolizės indeksas nesiekia 800.

Kalibravimas: su kalibrantu *f.a.s.*, o kaip nulinis taškas naudojamas dejonizuotas vanduo. Atliekama kiekvienai partijai. Kalibracija linijinė regresija, dviejų taškų.

Kokybės kontrolė: galioja 24 val, todėl atliekama kasdien su *PreciControl Multi* kontroliniu serumu (pirmas ir antras lygiai) bei po kiekvieno kalibravimo.

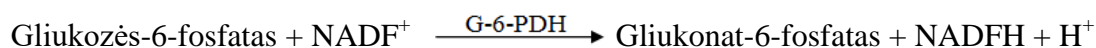
Gamintojo rekomenduojama reikšmė: < 2,3 mmol/l [60, 62].

2.2.1.5 Gliukozės koncentracijos nustatymas

Metodo principas – fermentinis, dalyvaujant heksokinazei (HK). Šis fermentas katalizuoja gliukozės fosforilinimą su ATF ir susidaro gliukozės-6-fosfatas.



Gautas reakcijos produktas toliau oksiduojamas gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės (G-6-PDH), tačiau reakcijoje, kaip būtina sąlyga, reikalingas NADF.



NADFH susidarymo greitis reakcijos metu yra tiesiogiai proporcingas gliukozės koncentracijai ir matuojamas fotometriškai prie 340/409 nm bangos ilgio.

Testo aktyvūs komponentai:

Pirmasis reagentas		Antrasis reagentas	
Buferis (pH 7,8)	100 mmol/l	Buferis (pH 7,0)	30 mmol/l
Mg ²⁺	4 mmol/l	Mg ²⁺	4 mmol/l
ATF	≥ 1,7 mmol/l	HK (mielių)	≥130 μkat/l
NADF	≥ 1,0 mmol/l	G-6-PDH (<i>E.coli</i>)	≥250 μkat/l
Konservantas		Konservantas	

Reagentas gaunamas iš karto paruoštas naudojimui. Pagal gamintojo rekomendacijas privalo būti laikomas 2–8°C temperatūroje. Tokioje temperatūroje neatidarytas reagentas lieka stabilus iki ant pakuotės nurodytos galiojimo datos. Atidarius, analizatoriuje išlieka stabilus 4 savaites.

Mėginiai: serumas arba plazma (ličio heparinas, K₃EDTA, Na fluoridas). Mėginio stabilumui įtakos turi užterštumas bakterijomis, glikolizė, saugojimo temperatūra, todėl gamintojas rekomenduoja serumą nuo ląstelių atskirti per pusę valandos nuo kraujo paėmimo arba rinktis mėgintuvėlius su Natrio fluoridu (stabdoma glikolizė). Nepriklausomai nuo pasirinkto mėgintuvėlio prieš tyrimą mėginį būtina centrifuguoti. Analizatoriaus matavimo ribos 0,11–40 mmol/l (su automatiniu praskiedimu 0,11–400 mmol/l). Mėginius, kurių gliukozės koncentracija didesnė, būtina tirti pakartotinai pasirenkant pakartotinį atlikimą su automatiniu praskiedimu (1:10).

Poveikis: Tyrimo rezultatai patikimi kol hemolizės indeksas nesiekia 1046, o lipemijos indeksas neviršija 2126. Geltos atveju kai indeksas pasiekia 67 (bendro bilirubino koncentracija ≥ 1149 μmol/l) tyrimo rezultatai gali būti klaidingi.

Kalibravimas: su kalibrantu *f.a.s.*, o kaip nulinis taškas naudojamas dejonizuotas vanduo. Atliekama kiekvienai partijai. Kalibracija tiesinė regresija.

Kokybės kontrolė: galioja 24 val, todėl atliekama kasdien su *PreciControl Multi* kontroliniu serumu (pirmas ir antras lygiai) bei po kiekvieno kalibravimo.

Gamintojo rekomenduojama reikšmė: tiriant plazmą nevalgius yra 3,88 6,38 mmol/l [60, 63].

2.2.1.6 C reaktyvus baltymo koncentracijos nustatymas

Metodo principas – turbidimetris, sustiprintas latekso dalelėmis. Žmogaus Creaktyvusis baltymas agliutina su monokloniniais ant-CRB antikūnais padengtomis latekso dalelėmis. Mėginys matuojamas prie 552 nm bangos ilgio. Priklausomai nuo to, ar susidaro nuosėdos, gaunamas skirtingas rezultatas, proporcingas CRB koncentracijai kraujyje.

Testo aktyvūs komponentai: Pirmame reagente buferis su jaučio serumo albuminu ir imunoglobulinais (pelės), stabilizuotais 0,09 proc. natrio azidu. Antrame ir trečiame reagentuose glicino buferis su latekso dalelėmis, padengtomis anti-CRB (pelės) antikūnais, stabilizuotais 0,09 proc. natrio azidu.

Reagentas gaunamas iš karto paruoštas naudojimui. Pagal gamintojo rekomendacijas privalo būti laikomas 2–8°C temperatūroje. Tokioje temperatūroje neatidarytas reagentas lieka stabilus iki ant pakuotės nurodytos galiojimo datos. Atidarius, analizatoriuje išlieka stabilus 12 savaičių. Taikant automatinį skiedimą papildomai naudojamas jau paruoštas gamintojo 9 proc. NaCl tirpalas, kuris nesunaudotas turi būti keičiamas po 28 dienų.

Mėginiai: serumas arba plazma (ličio heparinas, EDTA, Na fluoridas, citratas). Tiriant serumą, gamintojas rekomenduoja kuo skubiau jį atskirti nuo ląstelių. Nepriklausomai nuo pasirinkto mėgintuvėlio prieš tyrimą mėginį būtina centrifuguoti, stabilumas 4–8°C temperatūroje 8 dienos. Analizatoriaus matavimo ribos 0,71–200 mg/l, o su automatinio praskiedimu (1:10) iki 2000 mg/l.

Poveikis: Tyrimo rezultatams hemolizė ir ikterija reikšmingo poveikio neturi, tačiau svarbu atkreipti dėmesį, ar nėra lipemijos. Pasirinktas metodas jautrus pašalinėms nuosėdoms, kurios gali keisti šviesos sklaidą.

Kalibravimas: su kalibrantu *f.a.s. proteins*. Automatiškai atliekami skiedimai: 1:0,5, 1:1, 1:1,5, 1:2,86, 1:10 ir 0 mg/l. Atliekama kiekvienai partijai. Kalibravimo rūšis – tiesinė interpoliacija.

Kokybės kontrolė: galioja 24 val, todėl atliekama kasdien su *CRP T Control* kontroliniu serumu (pirmas ir antras lygiai) bei po kiekvieno kalibravimo.

Gamintojo rekomenduojama reikšmė: < 5 mg/l [60, 64].

2.2.2 Statistinė duomenų analizė

Tyrimo metu gautų duomenų statistinė analizė atlikta naudojant statistinio paketo *SPSS* versiją 22.0 *for Windows* ir *Microsoft Office Excel 2007*. Prieš atliekant surinktų tyrimo duomenų statistinę analizę pirmiausia įvertinta analizuojamų skalių skirstinių normalumo prielaida, nes nuo skalės skirstinių formos priklauso taikomi statistiniai testai. Normalumo prielaidos tikrinimui naudotas Kolmogorovo-Smirnovo suderinamumo testas, kuris atskleidė, kad visos skalės netenkina normalumo prielaidos ($p < 0,05$) (1 lentelė), todėl tolimesnėje duomenų analizėje buvo taikyti neparametriniai kriterijai.

1 lentelė. Tyrimo skalių skirstinių normalumo rezultatai naudojant Kolmogorovo-Smirnovo kriterijų.

	Testo statistika	p-reikšmė
B-Ch	0,049	0,009
DTL-Ch	0,072	0,000
MTL-Ch	0,053	0,005
TG	0,156	0,000
Gliukozė	0,112	0,000
CRB	0,215	0,000

Tyrimo metu naudoti įvairūs aprašomosios ir analitinės statistikos metodai, o duomenims pateikti – dažnių lentelės, grafikai su procentiniais įverčiais. Duomenų ryšiams vertinti sudarytos lentelės, hipotezės tikrintos taikant Chi-kvadrato (χ^2) kriterijų bei laisvės laipsnių skaičių (IIs). Hipotezės, dėl dviejų nepriklausomų imčių vidurkių skitumo, tikrinimui buvo naudotas Mano-Vitnio U testas (*Mann-Whitney U test*), o daugiau nei dviem nepriklausomoms imtims – Kruskalo-Voliso (*Kruskal-Wallis*) kriterijus. Pasikartojančių duomenų analizei buvo taikytas priklausomų imčių Stjudento t-kriterijus. Statistinių hipotezių

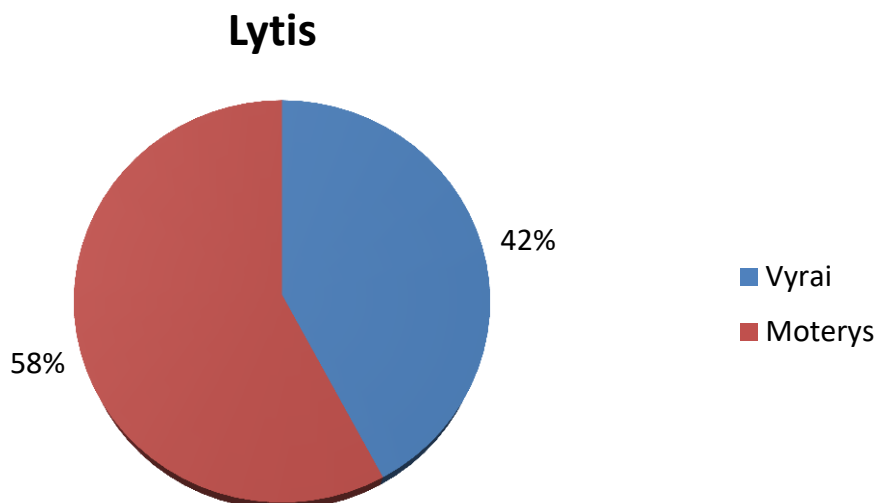
reikšmingumui vertinti pasirinktas 0,05 reikšmingumo lygmuo (t. y. skirtumai statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$).

3. DARBO REZULTATAI

3.1 Demografinė tiriamųjų statistika

Viso tirti 474 Vilniaus miesto gyventojai, apsilankę poliklinikoje ar privačioje gydymo įstaigoje. Pagal gydytojo paskyrimą UAB "Medicina practica" laboratorijoje atitinkamai buvo atlikti lipidų apykaitos rodikliai: bendras cholesterolis, DTL choletserolis, MTL cholesterolis, trigliceridai, bei gliukozės ir CRB koncentracijos nustatymas kraujo serume. 212 tiriamiesiems gydytojo paskirti tyrimai buvo atlikti pasinaudojant valstybės finansuojama širdies ir kraujagyslių ligų prevencine programa.

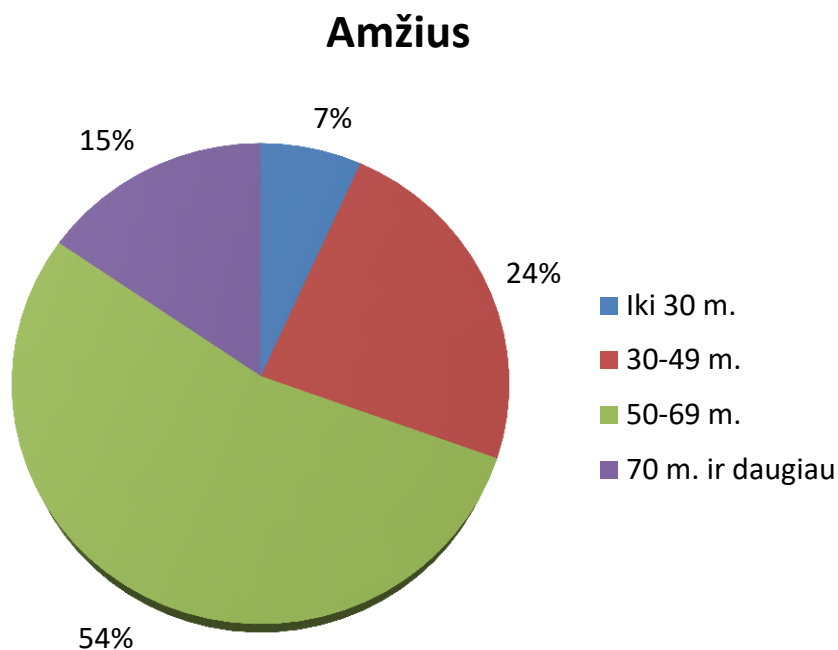
Vienas iš pagrindinių nemodifikuojamų aterosklerozės rizikos veiksnių – lytis. Iš 474 asmenų daugiau nei pusė sudarė moterys (58 proc., $n=274$), vyrai sudarė 42 proc. ($n=200$) (9 pav.).



9 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį ($n=474$).

Kitas labai svarbus nemodifikuojamas aterosklerozės rizikos veiksnys yra amžius. Aterosklerozė lėtinis procesas, todėl su amžiumi keičiasi ir biocheminių aterosklerozės žymenų reikšmės. Norint kuo tiksliau išanalizuoti pokyčius skirtingose amžiaus grupėse buvo

pasirinkta tiriamuosiu suskirstyti į keturias grupes. Mažiausia grupę (7 proc.) sudarė tiriamieji iki 30 metų (n=30), nuo 30–49 metų amžiaus grupę sudarė 24 proc. (n=112). 50–69 metų amžiaus grupė buvo didžiausia – 54 proc. (n=255), o tiriamųjų, kuriems 70 metų ir daugiau sudarė 15 proc. (n=73) (10 pav.). Toks tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių rodo, kad daugiausia biocheminių aterosklerozės žymenų tyrimų skiriama vyresnio amžiaus žmonėms.



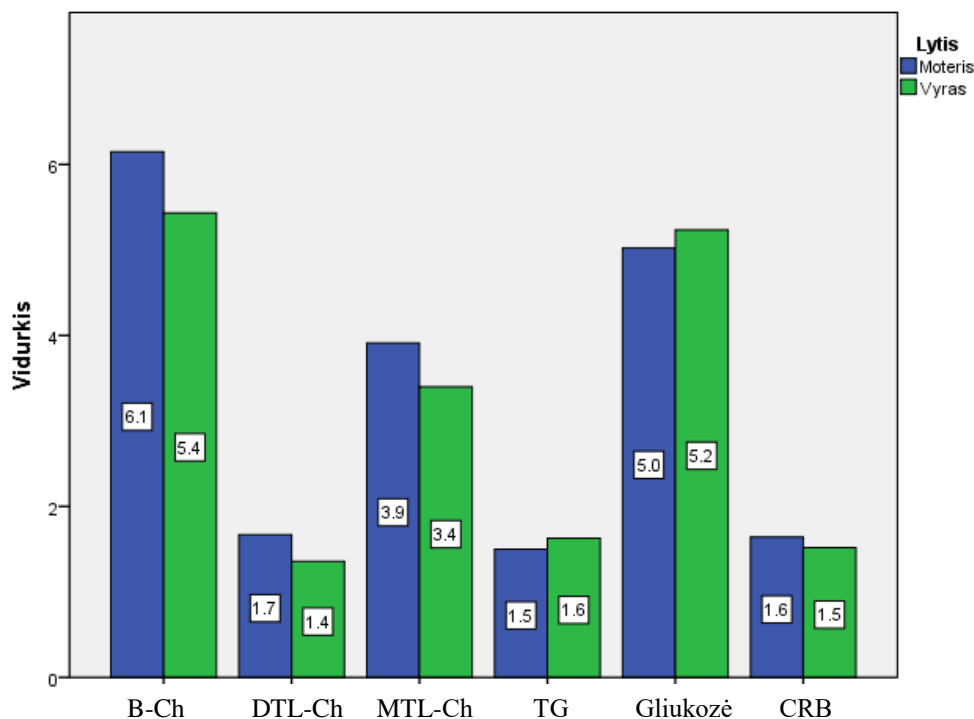
10 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių (n=474).

3.2 Biocheminių aterosklerozės žymenų vertinimas

Tyrimo metu palyginta, kokia yra vidutinė bendrojo cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų, gliukozės ir C-reaktyvaus baltymo koncentracija vyrų ir moterų grupėse. Tam tikslui apskaičiuoti skalių vidurkiai ir palyginti grupėse. Iš skalių vidurkių matyti, kad visų skalių, išskyrus trigliceridų ir gliukozės, moterų rodiklių vidurkiai yra didesni nei vyrų. Norint nustatyti, ar iš tiesų šie skirtumai yra statistiškai reikšmingi, taikytas *Mann-Whitney* kriterijus.

Gauti rezultatai parodė, kad B-Ch (6,1 mmol/l), DTL-Ch (1,7 mmol/l) ir MTL-Ch (3,9 mmol/l) rodikliai statistiškai reikšmingai didesni moterų grupėje nei vyrų (atitinkamai, B-Ch – 5,4 mmol/l, DTL-Ch 1,4 mmol/l ir MTL-Ch 3,4 mmol/l) (11 pav.), nes *Mann-Whitney* kriterijaus tikimybės $p < 0,05$ (2 lentelė). Tuo tarpu trigliceridų, gliukozės ir CRB koncentracijos statistiškai reikšmingai vyrų ir moterų grupėse nesiskyrė. Remiantis gautais

rezultatais matyti, kad moterys iš turi didesnę bendrą, DTL ir MTL cholesterolio koncentraciją, o moteriška lytis yra reikšmingas rizikos veiksnys.



11 pav. Vyrų ir moterų vidutinės B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch, TG, gliukozė ir CRB reikšmės.

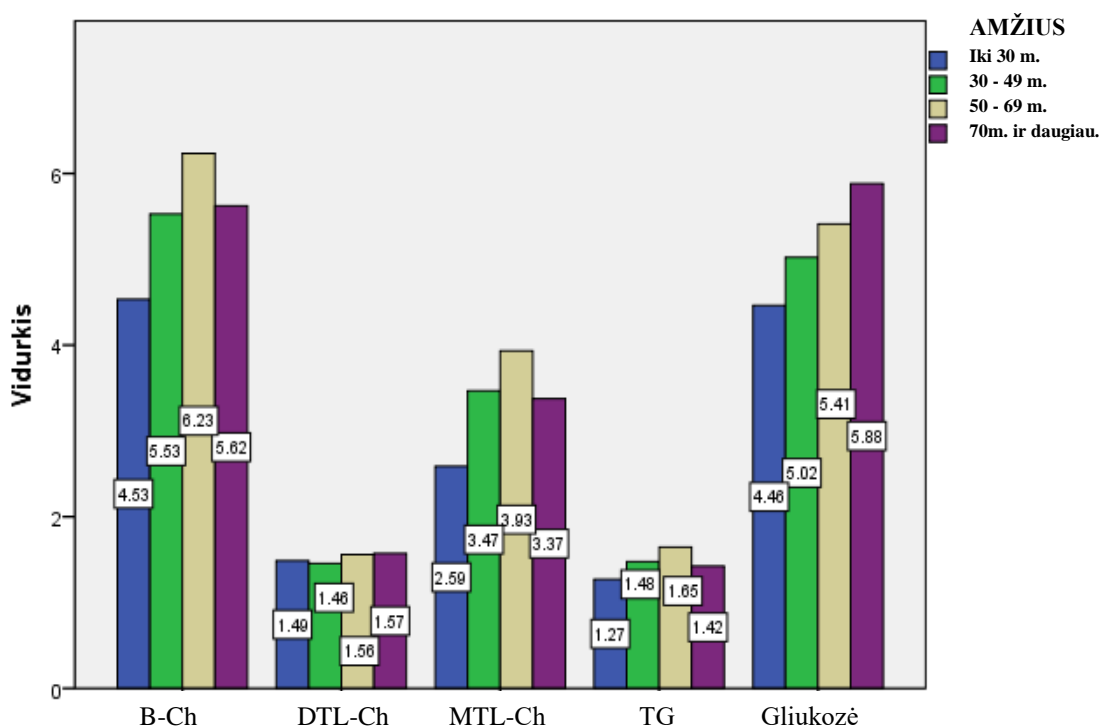
2 lentelė. Skalių vidurkių statistinio reikšmingumo tikrinimas vyrų ir moterų grupėse

	B-Ch	DTL-Ch	MTL-Ch	TG	Gliukozė	CRB
p-reikšmė	0,000	0,000	0,000	0,523	0,175	0,870

* vertinta taikant *Mann-Whitney* kriterijų

Sekančiame tyrimo etape palyginta, kokia yra vidutinė benro cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų ir gliukozės koncentracija kraujo serume tarp skirtingo amžiaus tiriamųjų. Lyginant skalių vidurkius amžiaus grupėse, galima daryti prielaidą, kad visi rodikliai, išskyrus DTL-Ch ir gliukozės koncentraciją, yra didžiausi 50–69 m. tiriamųjų grupėje, o mažiausi – jauniausiųjų grupėje (iki 30 m.). Norint nustatyti, ar šie rodiklių skirtumai yra statistiškai reikšmingi taikytas *Kruskal-Wallis* kriterijus. Gauti rezultatai parodė, kad visų skalių, išskyrus DTL cholesterolį ($p = 0,151 (> 0,05)$), vidurkiai statistiškai reikšmingai skiriasi, skirtingo amžiaus tiriamųjų grupėse, nes $p < 0,05$ (3 lentelė).

Tyrimo rezultatai rodo, kad 50–69 m. asmenys turi didžiausią bendrojo cholesterolio (6,23 mmol/l), MTL cholesterolio (3,93 mmol/l) ir trigliceridų koncentraciją (1,65 mmol/l). Tuo tarpu, didžiausia gliukozės koncentracija (5,88 mmol/l) nustatyta vyriausių tiriamųjų (70 m. ir vyresni) grupėje. Mažiausios tirtų rodiklių reikšmės nustatytos jauniausių (iki 30 m. amžiaus) asmenų grupėje (12 pav.). Gauti rezultatai patvirtina, kad biocheminiai aterosklerozės žymenys su amžiumi didėja. Vyresnių nei 70 m. lipidogramos rodikliai buvo artimesni rekomenduojamai normai dėl dažniau skiriamo gydymo statiniais (4 lentelė), bet gliukozės koncentracija išliko padidėjusi.



12 pav. B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch, TG ir gliukozės koncentracijų vidurkiai skirtingo amžiaus tiriamųjų grupėse.

3 lentelė. Skalių vidurkių statistinio reikšmingumo tikrinimas tarp skirtingo amžiaus tiriamųjų.

	B-Ch	DTL-Ch	MTL-Ch	TG	Gliukozė
Chi-kvadrato statistika	60,978	5,306	28,388	18,740	33,771
l/s	3	3	3	3	3
p-reikšmė	0,000	0,151	0,000	0,000	0,000

* vertinta taikant *Kruskal-Wallis* kriterijų

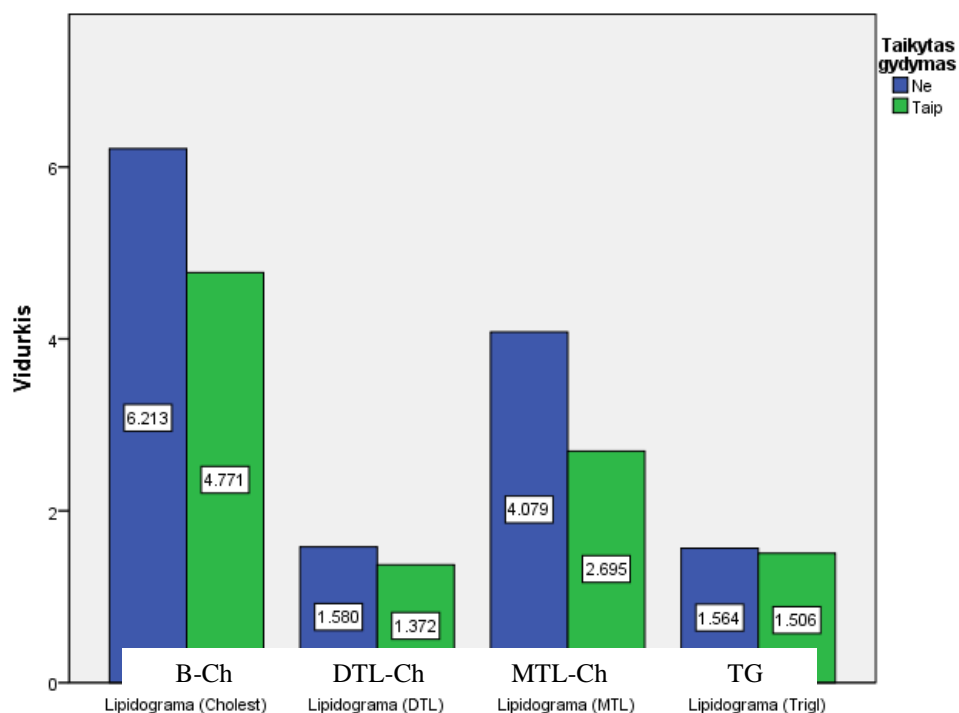
Norint nustatyti, ar gydymo taikymas priklauso nuo tiriamųjų amžiaus, rezultatus pateikėme procentinių dažnių kontingencijos lentelėje. Iš 4 lentelės matyti, kad jauniausiųjų (iki 30 m.) grupėje esantiems tiriamiesiems gydymas nebuvo reikalingas. 30–50 m. tiriamųjų grupei gydymas taikytas 8,3 proc. asmenų (9), o kitose, vyresnio amžiaus grupėse, gydymas taikytas, atitinkamai, 25,6 proc. (58) ir 54,5 proc. (36) asmenų. Norint nustatyti, ar ryšys tarp gydymo taikymo ir amžiaus yra patikimas, taikytas Chi-kvadrato kriterijus. Gauti rezultatai parodė, kad požymiai yra susiję, nes $\chi^2 = 58,6$, $df = 3$, $p = 0,001 (< 0,05)$ (4 lentelė). Tai rodo, kad su amžiumi gydymas skiriamas vis dažniau.

4 lentelė. Gydymo taikymas tarp skirtingo amžiaus tiriamųjų (N, %)

		Amžius				Viso
		Iki 30 m.	30–50 m.	50–70 m.	70 m. ir daugiau	
Taikytas gydymas	Ne	30 (100)	100 (91,7)	169 (74,4)	30 (45,5)	329 (76,2)
	Taip	0 (0)	9 (8,3)	58 (25,6)	36 (54,5)	103 (23,8)
Viso		30 (100)	109 (100)	227 (100)	66 (100)	432 (100)

$\chi^2=58,6$, $df=3$, $p=0,001 (<0,05)$

Tolimesnio tyrimo metu lyginta, kokia yra tiriamųjų, kuriems taikytas/netaikytas gydymas, vidutinė bendro cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje serume. Apskaičiavus skalių vidurkius matyti, kad visų tiriamųjų analizių vidurkiai yra didesni tarp tų asmenų, kuriems netaikytas gydymas (13 pav.).



13 pav. B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch, TG koncentracijų vidurkiai tarp asmenų, kuriems taikytas/netaikytas gydymas

Norint nustatyti, ar iš tiesų minėti skirtumai tarp asmenų, kuriems taikytas ir netaikytas gydymas, yra patikimi, apskaičiuotas *Mann-Whitney* kriterijus. Gauti rezultatai parodė, kad visų skalių, išskyrus trigliceridų ($p = 0,16 (> 0,05)$), koncentracijų vidurkiai statistiškai reikšmingai skiriasi, nes $p < 0,05$ (5 lentelė). Galima teigti, kad B-Ch, DTL-Ch ir MTL-Ch koncentracijos reikšmingai didesnės tų asmenų, kuriems netaikytas gydymas, lyginant su tais, kuriems gydymas statiniais buvo skirtas.

5 lentelė. Skalių vidurkių statistinio reikšmingumo tikrinimas tarp tiriamųjų, kuriems taikytas/ne taikytas gydymas.

	B-Ch	DTL-Ch	MTL-Ch	TG
<i>Mann-Whitney U</i>	6366	10204,500	4423,500	12953,500
p-reikšmė	0.000	0.000	0.000	0.160

* vertinta taikant *Mann-Whitney* kriterijų.

Vertinant ryšį tarp gydymo įstaigų ir gydymo taikymo matyti, kad daugumoje įstaigų gydymas nėra taikomas (76,3 proc.). Statinai, lyginant visas įstaigas, skiriami vos 23,7 proc. pacientų. Analizuojant, kurio tipo gydymo įstaigose gydymas taikomas daugiausiai, nustatyta,

kad dažniausiai gydymas skiriamas poliklinikose (29,7 proc.), o rečiausiai – privačiose įstaigose, kuriose nėra skiriami programiniai tyrimai (9,5 proc.). Norint nustatyti, ar tarp gydymo įstaigų tipo ir gydymo taikymo egzistuoja ryšys, taikytas Chi-kvadrato kriterijus.

Gauti rezultatai parodė, kad požymiai statistiškai reikšmingai susiję, nes $\chi^2 = 16,46$, $df = 2$, $p = 0,001 (< 0,05)$ (6 lentelė). Galima teigti, kad gydymas statistiškai reikšmingai dažniau taikomas poliklinikose, nei kitose gydymo įstaigose.

6 lentelė. Gydymo taikymas skirtingose gydymo įstaigose (N, %)

		Įstaiga			Viso
		Privačios įstaigos (PP tyrimai nėra skiriami)	Privačios įstaigos (galinčios skirti PP tyrimus)	Poliklinikos	
Taikytas gydymas	Ne	57 (90,5)	75 (85,2)	199 (70,3)	331 (76,3)
	Taip	6 (9,5)	13 (14,8)	84 (29,7)	103 (23,7)
Viso		63 (100)	88 (100)	283 (100)	434 (100)

$\chi^2=16,46$, $df=2$, $p=0,001 (<0,05)$

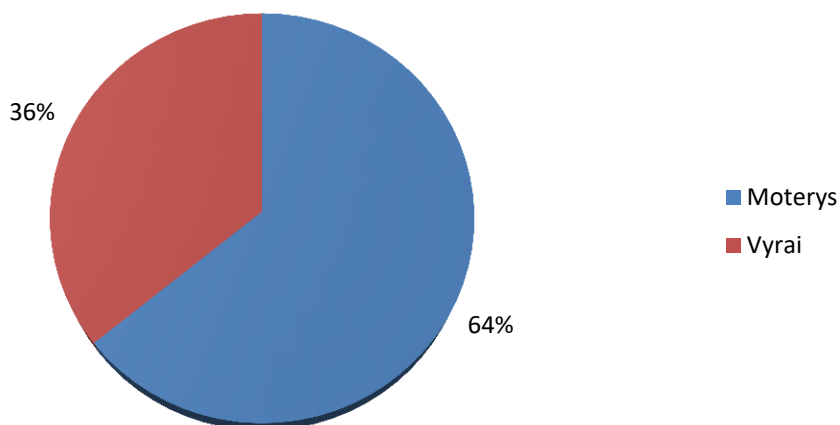
3.3 Širdies ir kraujagyslių ligų prevencinės programos tyrimų vertinimas

3.3.1 Širdies ir kraujagyslių ligų prevencinės programos tyrimų skyrimas ir atlikimo periodiškumas

Širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos programa įsigaliojo dar 2005 m. lapkričio 25 d. Didėjant pacientų skaičiui ir skiriamoms lėšoms, išlieka svarbus ne tik visuomenės informuotumas, bet ir gerėjantys sergamumo širdies ir kraujagyslių ligomis rezultatai.

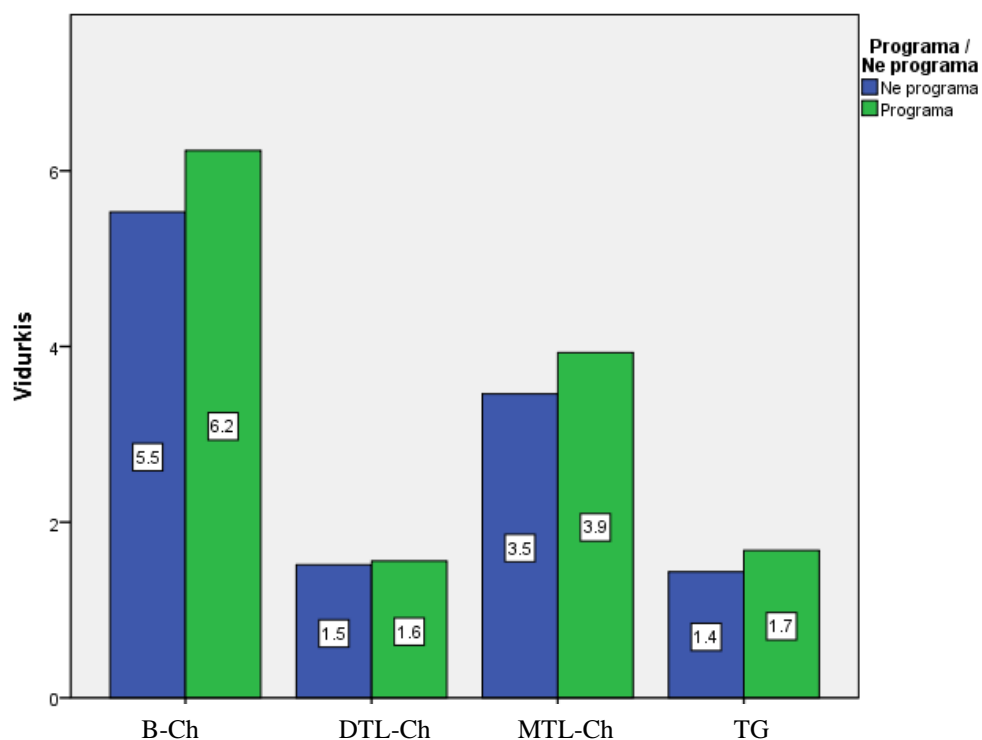
Iš 212 tiriamųjų, kuriems cholesterolio, MTL cholesterolio, DTL cholesterolio ir trigliceridų tyrimai buvo atlikti pasinaudojant prevencine programa, 64 proc. (n=136) sudarė moterys, o vyrai 36 proc. (n=76).

Programinių tyrimų skyrimas



13 pav. Tyrimai atlikti pasinaudojant širdies ir kraujagyslių ligų PP (n=212).

Tyrimo metu palyginta, kokia yra vidutinė tiriamųjų, kuriems skirti PP tyrimai ir kuriems jie netaikyti, bendro cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje. Apskaičiavus skalių vidurkius matyti, kad visų skalių vidurkiai yra didesnis tarp tų asmenų, kuriems prevencinė programa taikyta (14 pav.). Norint nustatyti, ar iš tiesų minėti skirtumai yra patikimi, taikytas *Mann-Whitney* kriterijus. Gauti rezultatai parodė, kad cholesterolio, MTL-Ch ir trigliceridų koncentracija statistiškai reikšmingai skiriasi tarp tiriamųjų, kuriems taikyti/netaikyti PP tyrimai, nes šioms trimis skalėms $p < 0,05$ (7 lentelė). Vertinant gautus rezultatus nustatėme, kad bendro cholesterolio (6,2 mmol/l), MTL cholesterolio (3,9 mmol/l) ir trigliceridų (1,7 mmol/l) koncentracija kraujyje yra reikšmingai didesnė tarp asmenų, kuriems buvo skirti PP tyrimai, lyginant su asmenimis, kuriems PP tyrimai nebuvo taikyti (atitinkamai B-Ch 5,5 mmol/l, MTL-Ch 3,5 mmol/l ir TG 1,4 mmol/l) (14 pav.). Toks reikšmingas skirtumas tarp šių grupių galimas dėl PP dalyvaujančių pacientų vyresnio amžiaus ir vėlyvo skiriamo gydymo.



14 pav. B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch ir TG koncentracijų vidurkiai skirtingose tiriamųjų grupėse (ne programa / programa).

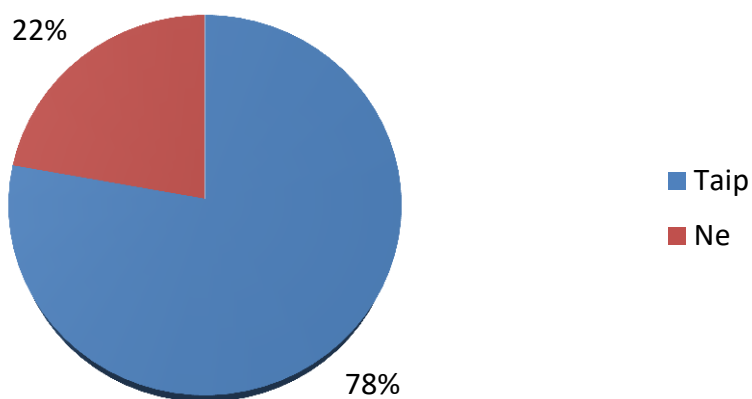
7 lentelė. Skalių vidurkių statistinio reikšmingumo tikrinimas tarp tiriamųjų, kuriems taikytai/ne taikyti PP tyrimai.

	B-Ch	DTL-Ch	MTL-Ch	Trigliceridai
p-reikšmė	0,000	0,389	0,000	0,001

* vertinta taikant *Mann-Whitney* kriterijų.

Svarbūs ne tik PP tyrimų rezultatai, bet ir jų atlikimo dažnumas. Asmenims, atitinkantiems nustatytas amžiaus ribas, biocheminiai aterosklerozės rodikliai gali būti nemokamai tiriami kartą per metus. Daugumai asmenų, kuriems nors kartą buvo skirti PP tyrimai, bendrojo cholesterolio ar lipidogramos tyrimai atlikti periodiškai (78 proc.). 22 procentams tiriamųjų pakartotinai lipidų tyrimai atlikti nebuvo (15 pav.).

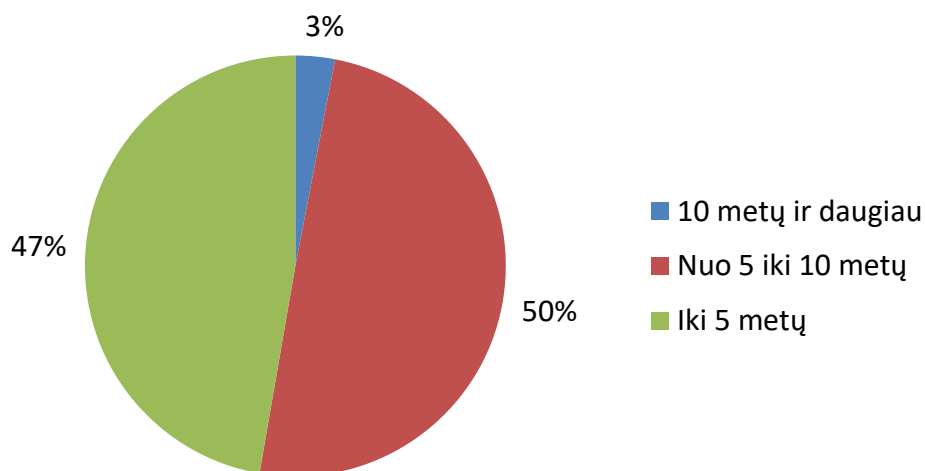
Ar tyrimai atlikti periodiškai?



15 pav. Ar PP tyrimai atliekami periodiškai (n=212)

Iš reguliariai besilankančių ir atliekančių pagrindinius biocheminius aterosklerozės žymenis pacientų, beveik pusė pacientų (47 proc.) reguliariai toje pačioje įstaigoje tikrinosi iki 5 metų. Nuo 5 iki 10 metų periodiškai tyrimus toje pačioje įstaigoje atliekantys asmenys sudaro 50 proc. visų tiriamųjų ir tik 3 proc. reguliariai lankosi 10 metų ar daugiau (16 pav.).

Tyrimų atlikimo periodiškumas



16 pav. PP tyrimų atlikimo periodiškai (n=212)

3.3.1 Širdies ir kraujagyslių ligų prevencinėje programoje dalyvaujančių pacientų gydymas

Kadangi programiniai tyrimai atliekami nemokamai ir juos kompensuoja teritorinė ligonių kasa, labai svarbu, kad esant dislipidemijai būtų skirtas atitinkamas gydymas [2]. Analizuojant vyrų duomenis matyti, kad net 78,9 proc. tiriamųjų nėra gydomi, o daugiausiai gydymas taikytas 50–55 m. amžiaus vyrams (25,7 proc.), mažiausiai – 45–50 m. amžiaus vyrams (8 lentelė). Pritaikius Chi-kvadrato kriterijų ir patikrinus ryšį tarp gydymo skyrimo ir vyrų amžiaus matyti, kad požymiai nėra susiję, nes $\chi^2 = 1,36$, $df = 2$, $p = 0,507 > 0,05$. Galima teigti, kad gydymas taikomas apytiksliai panašiai tarp skirtingo amžiaus PP programoje dalyvaujančių vyrų.

8 lentelė. Gydymo taikymas tarp skirtingo amžiaus PP dalyvaujančių vyrų (N, %)

		Amžius			Viso
		40–45 m.	45–50 m.	50–55 m.	
Taikytas gydymas	Ne	14 (77,8)	20 (87)	26 (74,3)	60 (78,9)
	Taip	4 (22,2)	3 (13)	9 (25,7)	16 (21,1)
Viso		18 (100)	23 (100)	35 (100)	76 (100)

$\chi^2=1,36$, $df=2$, $p=0,507 (>0,05)$

Analizuojant moterų duomenis gavome panašius rezultatus. Net 84,7 proc. moterų gydymas nėra skiriamas. Daugiausiai gydymas taikytas 55–60 m. moterims (18,9 proc.), o rečiausiai skirtas 50–55 m. moterims (9 lentelė). Pritaikius Chi-kvadrato kriterijų ir patikrinus ryšį tarp gydymo taikymo ir moterų amžiaus matyti, kad požymiai nėra susiję, nes $\chi^2 = 0,869$, $df = 2$, $p = 0,649 (> 0,05)$. Galima teigti, kad gydymas taikomas apytiksliai panašiai tarp skirtingo amžiaus PP dalyvaujančių moterų.

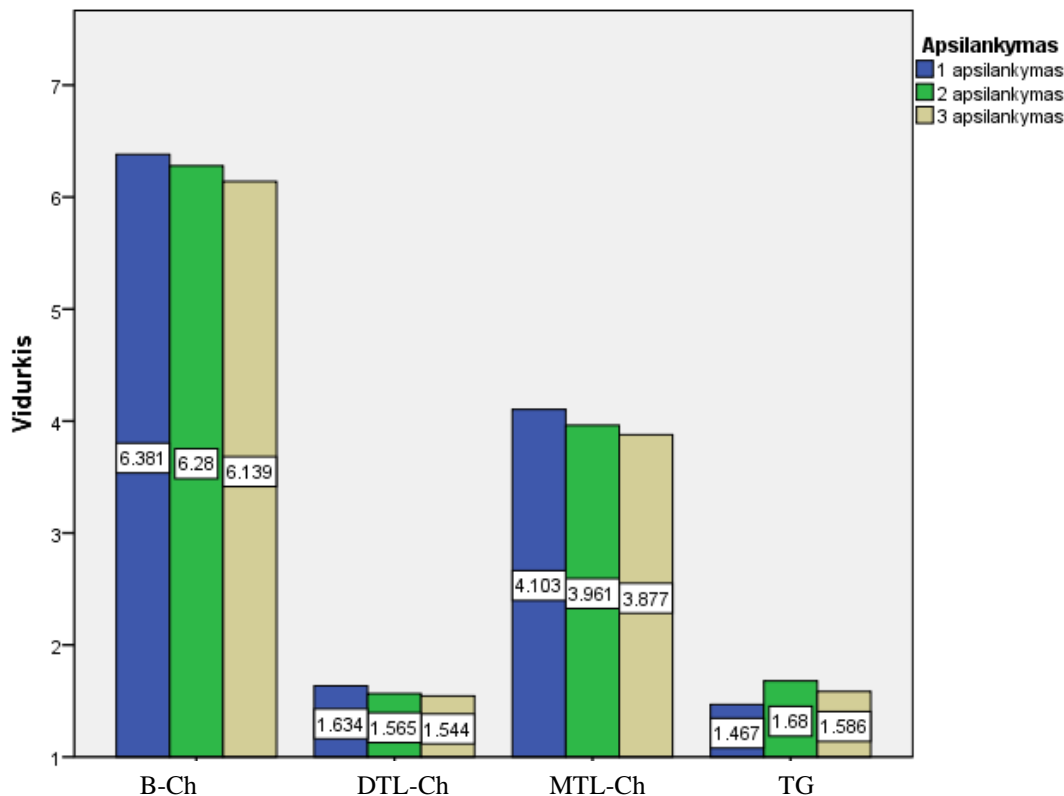
9 lentelė. Gydymo taikymas tarp skirtingo amžiaus PP dalyvaujančių moterų (N, %)

		Amžius			Viso
		50–55 m.	55–60 m.	60–65 m.	
Taikytas gydymas	Ne	42 (87,5)	43 (81,1)	31 (86,1)	116 (84,7)
	Taip	6 (12,5)	10 (18,9)	5 (13,9)	21 (15,3)
Viso		48 (100)	53 (100)	36 (100)	137 (100)

$\chi^2=0,869$, $df=2$, $p=0,649 (>0,05)$

Tolimesniame tyrimo etape analizuota, ar bendras cholesterolis, DTL cholesterolis, MTL cholesterolis ir trigliceridai statistiškai reikšmingai keičiasi nuo pirmojo apsilankymo per tris sekančius vizitus pas gydytoją. Apskaičiuavus skalių vidurkius, trijų sekančių

apsilankymų metu matyti, kad visų skalių vidurkiai, išskyrus trigliceridų, mažėja didėjant apsilankymų skaičiui t.y. 1-ojo apsilankymo metu rodiklis yra didžiausias, o 3-ojo apsilankymo metu – rodiklis yra mažiausias (17 pav.).



17 pav. B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch ir TG vidurkiai skirtingų apsilankymų metu (n=50).

Norint nustatyti, ar B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch ir TG koncentracija kraujo serume statistiškai reikšmingai skiriasi trijų vizitų pas gydytoją metu, buvo vertinami 1-2, 1-3 ir 2-3 apsilankymų rezultatų pokyčiai. Taikytas priklausomų imčių Stjudento t-kriterijus. Gauti rezultatai parodė, kad nei vieno aterosklerozės rodiklio vidurkiai statistiškai reikšmingai nesiskiria skirtingų apsilankymų metu, nes visais atvejais, $p > 0,05$ (10 lentelė).

10 lentelė. Priklausomų imčių rezultatai vertinant skalių vidurkių skirtumus 1–2, 1–3 ir 2–3 apsilankymų metu.

Apsilankymas	t	p-reikšmė
B-Ch (1 apsilankymas) – B-Ch (2 apsilankymas)	0,555	0,581
B-Ch (2 apsilankymas) – B-Ch (3 apsilankymas)	0,714	0,479

B-Ch (1 apsilankymas) – B-Ch (3 apsilankymas)	1,215	0,230
DTL-Ch (1 apsilankymas) – DTL-Ch (2 apsilankymas)	1,524	0,134
DTL-Ch (2 apsilankymas) – DTL-Ch (3 apsilankymas)	0,420	0,676
DTL-Ch (1 apsilankymas) – DTL-Ch (3 apsilankymas)	1,998	0,051
MTL-Ch (1 apsilankymas) – MTL-Ch (2 apsilankymas)	0,828	0,412
MTL-Ch (2 apsilankymas) – MTL-Ch (3 apsilankymas)	0,484	0,630
MTL-Ch (1 apsilankymas) – MTL-Ch (3 apsilankymas)	1,271	0,210
TG (1 apsilankymas) – TG (2 apsilankymas)	-1,764	0,084
TG (2 apsilankymas) – TG (3 apsilankymas)	0,712	0,480
TG (1 apsilankymas) – TG (3 apsilankymas)	-1,120	0,268

* vertinta taikant *Studento t-kriterijų*.

4. REZULTATŲ APTARIMAS

Nuo kraujotakos sistemos ligų vis dar miršta daugiausia mūsų šalies gyventojų [1]. Labai svarbus ankstyvas klasikinių biocheminių aterosklerozės žymenų padidėjimo nustatymas. Klinikinėje praktikoje pirminei aterosklerozės diagnostikai naudojami B-Ch, MTL-Ch, DTL-Ch, TG. Ilgalaikis jų padidėjimas yra pagrindinis aterosklerozės sukeltamų komplikacijų (KŠL, MI, insulto, nestabilios krūtinės anginos ir kt.) rizikos veiksnys [17, 40].

Hiperlipidemija siejama su daugeliu rizikos veiksnių. Pagrindiniais nemodifikuojamais veiksniais laikomi amžius ir lytis [16, 56]. Tiriant 474 įvairaus amžiaus Vilniaus miesto gyventojus matyti, kad B-Ch, DTL-Ch ir MTL-Ch koncentracijos kraujyje yra statistiškai reikšmingai didesnės moterų grupėje nei vyrų. Reikšmingą skirtumą gali lemti tai, kad didžioji tiriamų moterų dalis yra po menopauzinio laikotarpio. Tuo tarpu trigliceridai, gliukozė ir CRB statistiškai reikšmingai vyrų ir moterų grupėse nesiskyrė. Vertinant biocheminių aterosklerozės rodiklių skirtumus amžiaus grupėse, stebimi reikšmingi visų skalių (B-Ch, MTL-Ch, TG ir gliukozės) skirtumai, išskyrus DTL cholesterolį. Pastebėtas mažiausias tiriamųjų rodiklių nuokrypis asmenų iki 30 m. grupėje (B-Ch, MTL-Ch, TG, gliukozė). 30–49 metų tiriamųjų rodikliai kiek didesni: rekomenduojamas normos ribas viršija B-Ch ir MTL-Ch koncentracijos. 50–69 metų asmenų visi rodikliai, išskyrus gliukozę, didžiausi. Į šią tiriamųjų grupę patenka didžioji dalis asmenų, kuriems skiriami prevencinės programiniai tyrimai. Dėl PP numatomo tikslo, "sumažinti sergamumą ūminiais kardiovaskuliniais sindromais, nustatyti naujus latentinių aterosklerozės būklių ir cukrinio diabeto atvejus" svarbu mažinti bendrojo ir MTL cholesterolių koncentracijas kraujyje [2]. 70 metų ir vyresnių pacientų B-Ch, MTL-Ch ir TG koncentracijos žemesnės nei 50–69 metų tiriamųjų grupėje, dėl dažniau skiriamo gydymo, tačiau B-Ch ir MTL-Ch yra aukščiau rekomenduojamos reikšmės, kas rodo nepakankamos dalies pacientų gydymą ir stebėseną.

Siekiant sumažinti sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis dar 2005 m. gruodžio 14 d. įsigaliojo Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-913 patvirtinta „Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programa“. Tradiciniai biocheminiai aterosklerozės žymenys – bendras cholesterolis, MTL-Ch, DTL-Ch, trigliceridai, gliukozė nustatomi nemokamai vyrams nuo 40 iki 55 metų ir moterims nuo 50 iki 65 metų kartą per 1 metus [2, 3]. Pagal atlikto tyrimo rezultatus matyti, kad programiniai tyrimai dažniau atliekami moterims nei vyrams. Lyginant PP dalyvaujančių ir nedalyvaujančių pacientų rodiklius, gauti rezultatai rodo, kad Teritorinės ligonių kasos apmokami tyrimai yra statistiškai reikšmingai

aukštesni. Tai rodo, kad prevencinės programos tikslas nėra pasiekiamas. Net 78 proc. PP tradicinių aterosklerozės biocheminių tyrimų yra atliekami periodiškai, kas leidžia kuo anksčiau skirti ir stebėti gydymą. Net ir nustatčius ženklius lipidogramos nuokrypius, gydymas skiriamas tik 21,1 proc. prevencinėse programose dalyvaujančių vyrų ir 15,3 proc. moterų.

Nepakankamas prevencinės programos efektyvumas taip pat įrodytas tiriant lipidogramos rodiklių pokyčius trijų apsilankymų pas gydytoją metu. Vertinant 1–2, 2–3 ir 1–3 vizito metu tirtas B-Ch, MTL-Ch, DTL-Ch ir TG koncentracijas kraujyje, nebuvo gautas nė vienas statistiškai reikšmingas skirtumas. 2017 metais atlikto EUROASPIRE IV tyrimo metu nustatyta, kad pacientų vartojančių statinus ir pasiekusių tikslinę MTL-Ch koncentraciją kraujyje dažnis Europoje 21,1 proc., o Lietuvoje tik 5 proc. [10] Tai rodo, kad tiek pacientų, tiek gydytojų atžvilgiu, nėra pakankamai kreipiamas dėmesys į gautus didesnius rekomenduojamos normos aterosklerozės žymenų rodiklius. Prevencinėse programose dalyvaujančių pacientų lipidogramos tyrimai, rodantys didelę riziką sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis bei neefektyvi prevencija rodo, kad šių ligų paplitimo mažinimo problema dar ilgai išliks aktualia.

IŠVADOS

1. Įvertinus biocheminių aterosklerozės žymenų skirtumus tarp lyčių, nustatėme, kad bendras cholesterolis, DTL cholesterolis ir MTL cholesterolis reikšmingai didesnis moterų grupėje. Trigliceridų, gliukozės ir C-reaktyvaus baltymo koncentracijos vyrų ir moterų grupėse nesiskyrė.
2. Įvertinus biocheminių aterosklerozės žymenų pokyčius skirtingo amžiaus tiriamųjų grupėse, nustatėme, kad 50–69 m. asmenų bendro cholesterolio (6,23 mmol/l), MTL cholesterolio (3,93 mmol/l) ir trigliceridų (1,65 mmol/l) koncentraciją kraujyje didžiausia. 70 metų ir vyresnių tiriamųjų grupėje šie rodikliai buvo mažesni dėl dažniau skiriamo gydymo (70 m. ir vyresniems gydymas skiriamas 54,5 proc.). Gliukozės koncentracija kraujo serume su amžiumi didėjo: mažiausia buvo tiriamųjų iki 30 m. (4,46 mmol/l), o didžiausia – 70 metų ir vyresnių pacientų (5,88 mmol/l).
3. Palyginus lipidų apykaitos rodiklius tarp asmenų, kuriems taikytas ir netaikytas gydymas, gauti statistiškai reikšmingi skirtumai. B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch koncentracija statistiškai reikšmingai didesnė pacientų, kuriems nebuvo taikytas gydymas, grupėje. Tai rodo, kad gydymas yra veiksmingas, tačiau stebimas ir nepageidaujamas poveikis – reikšmingas antiaterogeninio DTL-Ch sumažėjimas.
4. Net 78 proc. širdies ir kraujagyslių ligų prevencinėje programoje dalyvavusių asmenų tyrimus atlieka periodiškai. Ta pati gydymo įstaiga 5 metus ir daugiau reguliariai atlieka tyrimus 50 proc. pacientų. Net ir nustačius ženklus lipidogramos nuokrypius, gydymas skiriamas tik 21,1 proc. prevencinėse programose dalyvaujančių vyrų ir 15,3 proc. moterų.

SUMMARY

Analysis of biochemical markers of atherosclerosis and assessment of the efficiency of the prevention program of heart and vascular disease

Background. The process of atherosclerosis is chronic. Many risk factors influence the progression of this chronic inflammatory disease. We can reduce cardiovascular morbidity not only by early detection of people, who are at high risk of suffering, by effective use of prevention program funding, but also by providing effective treatment in a timely manner. The aim of this study was to evaluate the biochemical markers of atherosclerosis and the effectiveness of cardiovascular diseases prevention program in Vilnius City.

Methods. Study participants were males and females between 18 to 83 years of age living in Vilnius City. A total of 474 residents of Vilnius City were investigated, of which 212 tests were conducted using a statefunded cardiovascular prevention program. In accordance to the instructions of a physician the following blood tests were performed: general cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, glucose and C-reactive protein.

Results. The study showed that concentrations of TC, HDL-C and LDL-C are statistically significantly higher in the female group than in the male group. Mean while, the concentrations of triglycerides, glucose and CRP statistically did not differ significantly in the male and female groups. A statistically significant difference between TC, LDL-C, triglycerides and glucose was obtained from the evaluation of biochemical atherosclerosis markers in the different age groups. Lowest values were identified in the group of subjects under the age of 30, the highest, except for glucose, in the group of subjects aged 50-69. The same institution has been regularly carrying out research on 50% of the patients for over 5 years. Even with significant Lipidogram deviations, only 21.1% of men and 15.3% of women taking part in the prevention programs receive treatment.

Conclusion. Lipidogram studies in patients,taking part in prevention programs,which show a high risk of cardiovascular diseases and ineffective prevention indicate that the issue of reducing the prevalence of these diseases will remain relevant for a long time to come.

Keywords. Atherosclerosis, biochemical markers, total cholesterol, low density lipoproteins, high density lipoproteins, triglycerides, glucose, C-reactive protein, prevention program.

LITERATŪRA

1. Mirties priežasčių registras. Mirties priežastys 2016. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Vilnius, 2017. ISSN 1392-9186.
2. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-913): Dėl asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programos patvirtinimo. Vilnius, 2005.
3. Valstybinė ligonių kasa. 2016 m. informacinis pranešimas. Prieiga per internetą [<http://www.vlk.lt/veikla/veiklos-sritys/prevencines-programos/sirdie-ir-kraujagysliu-ligu-prevencijos-programa>]
4. Valstybinė ligonių kasa. 2017 m. rugsėjo - spalio tyrimo prezentacija. Baltijos tyrimai. Prieiga per internetą [<http://www.vlk.lt/naujienos/tyrimai/Documents/VLK-2017-10-prezentacija-27%20d.pdf>]
5. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (Nr.49): Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo. Vilnius, 2000.
6. Valstybinės ligonių kasos prie sveikatos apsaugos ministerijos. Prieiga per internetą [<http://www.vlk.lt/>]
7. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-1224): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. lapkričio 25 d. įsakymo Nr. V-913 "Dėl asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programos patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2008.
8. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-281): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. lapkričio 25 d. įsakymo Nr. V-913 "Dėl asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programos patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2009.
9. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-593): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. lapkričio 25 d. įsakymo Nr. V-913 "Dėl asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programos patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2011.
10. Petrikonytė D, Balsytė J, Badarienė J, Rinkūnienė E, Solvjova S, Šileikienė V, ir kt. Koronarinės širdies ligos rizikos veiksnių paplitimas ir jų korekcija EUROASPIRE IV tyrimo duomenimis. *Laboratorinė medicina* 2017; 3(75), 191–4.

11. Cardiovascular diseases statistics. Eurostat, statistics explained. 2017. Prieiga per internetą[http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics].
12. Howe V, Sharpe LH, Alexopoulos JL, Kunze SV, Chua NK, Li D, et al. Cholesterol homeostasis: How do cells sense sterol excess? *Chemistry and physics of lipids* 2016, p.170–8.
13. Textbook of biochemistry with clinical correlations (7th edition). New York, 2010; ISBN 0-470-28173-1
14. Montvilienė P, Budrionienė R. Biocheminių žymenų pokyčiai aterosklerozės patogenezėje. *Laboratorinė medicina* 2011; 1(49): 11–8.
15. Dukavičienė A, Hendrixson V. Pacientų, besikreipiančių į pirminės sveikatos priežiūros įstaigą, aterosklerozės rizikos veiksnių tyrimas. *Laboratorinė medicina* 2010; 3(47): 123– 8.
16. Zaleckis G. Pagrindinių laboratorinių tyrimų žinynas (Antroji pataisyta ir papildyta laida). Vilnius, 2011. ISBN 978-9955-884-38-5
17. Kučinskienė ZA. Klinikinės biochemijos ir laboratorinės diagnostikos pagrindai. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2008.
18. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-1013): Dėl Lietuvos medicinos normos MN 14:2005 „Šeimos gydytojas. Teisės, pareigos, kompetencija ir atsakomybė“ patvirtinimo. Vilnius, 2005.
19. Burokienė N. Širdies ir kraujagyslių ligų epidemiologinių veiksnių ir genomo sąveikos tyrimas: Daktaro disertacija. Biomedicinos mokslai, medicina 06B. Vilnius; 2016.
20. Stone JN, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CN, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63, 25: 3024–5. ISSN 0735-1097
21. Bagdonaitė L, Kučinskienė ZA, Dženkevičiūtė V. Oksiduoti mažo tankio lipoproteinai – aterogenezės veiksnys ir aterosklerozės žymuo. *Laboratorinė medicina* 2011; 4(52): 193–8.
22. Coj A, Molytė A, Kučinskienė Z A, Arasimavičius J, Kučinskas V. Aterosklerozės žymenų tyrimai lietuvių šeimose. *Laboratorinė medicina* 2013; 3(59): 119–25.
23. Coj A, Kučinskienė Z A, Kasiulevičius V, Kučinskas V. Tradiciniai aterosklerozės žymenys lietuvių populiacijoje. *Laboratorinė medicina* 2013; 1(57), 29–39.

24. Di Angeantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptogene S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302(18):1993–2000.
25. Postmus I, Deelen J, Sedaghat S, Trompet S, Craen A JM, Heijmans B, et al. LDL cholesterol still a problem in old age? A Mendelian randomization study. *International Journal of Epidemiology* 2015; 44(2): 604–12.
26. Šlapikas R, Lukšienė D, Šlapikienė B, Babarskienė R, Grybauskienė R, ir kt. Sergančių išemine širdies liga rizikos veiksnių dažnumas esant skirtingam mažo tankio lipoproteinų fenotipui. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41(11): 925–31.
27. Banys V. Aterosklerozės ir metabolinio sindromo patogenezės ypatumai vertinant naujus trombocitų ir uždegimo žymenis. *Daktaro disertacija. Biomedicinos mokslai, medicina 06B. Vilnius; 2015.*
28. Nakamura M, Yokoyama S, Kayamori Y, Iso H, Kitamura A, Okamura T, et al. HDL cholesterol performance using ultracentrifugation reference measurement procedure and the designated comparison method. *Clinica Chimica Acta* 2015; 439: 185–90.
29. Liu J, Zeng FF, Liu Z M, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effect of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids in health and disease* 2013; 12: 159.
30. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009; 25(10): 567–579.
31. Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KAM. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clinical science* 2011; 121 (2): 43–55.
32. Xu W, Chen B, Guo L, Li Z, Zhao Y, Zeng H. High-sensitivity CRP: Possible link between job stress and atherosclerosis. *Am J Industr Med* 2015; 58: 773–9.
33. Eltoft A, Arntzen KA, Hansen JB, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. C-reactive protein in atherosclerosis e A risk marker but not a causal factor? A 13-year population-based longitudinal study: The Tromsø study. *Atherosclerosis* 2017; 263: 293–300.
34. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: From improved risk prediction to risk – guided therapy. *Int J Cardiol* 2013; 168: 5126-34.
35. Kitagawa K, Hosomi N, Nagai Y, Kagimura T, Ohtsuki T, Origasa H, et al. Reduction in high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with ischemic stroke by statin treatment: Hs-CRP sub-study in J_STARS. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 1-9.

36. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prevent Med* 2014; 5(8): 927–46.
37. Karčiauskaitė D, Kučinskienė Z. Streso fiziologija ir jo vaidmuo aterosklerozės patogenezėje. *Laboratorinė medicina* 2008; 2(38): 115–19.
38. Rinkūnienė E, Petrulionienė Ž, Dženkevičiūtė V, Kutkienė S, Puronaitė R, Kizlaitis R, et al. Tradicinių rizikos veiksnių paplitimas tarp pacientų, sergančių arterine hipertenzija. *Medicinos teorija ir praktika* 2013; 19(2): 124–29.
39. Barter P. The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *European heart journal supplements* 2005; 7 (F): F4–F8.
40. Viigimaa M, Erglis A, Latkovskis G, Mäeots E, Petrulionienė Ž, Šlapikas R, et al. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in the Baltic states (Estonia, Latvia, and Lithuania): results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Medicina* 2014; 50: 44–53.
41. Abrams J. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005; 352: 2524–33.
42. Devlin TM. *Textbook of biochemistry with clinical correlations* (7th edition). New York: 2010. ISBN 0-470-28173-1
43. Praškevičius A, Ivanovienė L, Stasiūnienė N, Burneckienė J, Rodovičius H, Lukoševičius L, IR KT. *Biochemija*. Kaunas: KMU leidykla; 2003. ISBN 9986-451-58-2
44. Česka R, Freibergis T, Vaclova M, Blaha V, Urbanova Z. *Šeimtinė hipercholesterolemija*. Vilnius: medicininės informacijos centras; 2018. ISBN 978-609-8070-24-8
45. Maji D, Shaikh S, Solanki D, Gaurav K. Safety of statins. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013; 17(4): 636–46.
46. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-550): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 "Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2005.
47. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-938): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 "Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2005.
48. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-484): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 "Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2006.

49. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-137): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 " Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2007.
50. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-1018): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 " Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2007.
51. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-266): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 " Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2008.
52. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-599): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 " Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2010.
53. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-141): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 " Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2012.
54. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-1535): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 " Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2015.
55. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-538): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 " Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2016.
56. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-55): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 " Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo" pakeitimo. Vilnius, 2018.
57. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Hall A, et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular research* 2010; 90(1): 9–17.
58. Babarskienė R. Cukrinis diabetas ir širdies bei kraujagyslių ligos. Lietuvos gydytojo žurnalas 2011; 8, Kaunas. http://www.emedicina.lt/lt/zurnalai/lietuvas_gydytojo_zurnalas_2011/8/cukrinis_diabetas_ir_sirdies_bei_kraujagysliu_ligu_rizika.html
59. Cholesterolio (2-oji generacija) sistemos informacija. Roche Diagnostitics® GmbH. Vokietija, 2008.

60. Laurinavičius V. Biocheminiai analizės metodai. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2012. ISBN 978-609-459-048-1
61. DTL cholesterolio (3-čioji generacija) sistemos informacija. Roche Diagnostitics® GmbH. Vokietija, 2007.
62. Trigliceridų sistemos informacija. Roche Diagnostitics® GmbH. Vokietija, 2003.
63. Gliukozės (HK, 2-oji generacija) sistemos informacija. Roche Diagnostitics® GmbH. Vokietija, 2006.
64. C - reaktyvaus baltymo (lateksas) sistemos informacija. Roche Diagnostitics® GmbH. Vokietija, 2003.

PADĖKA

Reiškiu didelę pagarbą ir padėką prof., habil. dr., Zitai Aušrelei Kučinskienei už galimybę studijuoti magistrantūros Medicinos biologijos studijų programoje.

Nuoširdžiai dėkoju šio mokslinio darbo vadovei dr., doc. V. Jablonskienei už suteiktą galimybę atlikti šį darbą, pagalbą, kritines pastabas ir vertingus patarimus, padrąšinimą bei šiltą ir nuoširdų bendravimą.

Nuoširdžią padėką reiškiu doc. dr. Loretai Bagdonaitei, doc. dr. Rėdai Matuzevičienei, doc. dr. Daliui Vitkui, dr. Silvijai Kiverytei, Elvyrai Ostanevičiutei bei kitiems dėstytojams už suteiktas teorines žinias bei pagalbą jas pritaikant praktikoje.

Esu dėkinga UAB "Medicina practica" laboratorijos direktoriui Svajūnui Barakauskui bei laboratorijos vadovei Anželikai Leus už sudarytas sąlygas baigiamajam darbui rengti, įgytą patirtį ir palaikymą.

Ačiū visiems draugams ir kolegoms už supratimą ir padrąšinimą.

Labai dėkoju savo šeimos nariams už pagalbą, kantrybę ir nuoširdų palaikymą.

PATVIRTINTA
Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministro
2000 m. sausio 28 d. įsakymu Nr. 49
(Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministro
2010 m. birželio 30 d. įsakymo Nr. V-599 redakcija)

LIGŲ IR KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTŲ JOMS GYDYTI SĄRAŠAS

15. Lipoproteidų apykaitos sutrikimai ir kitos lipidemijos (80 %)				
15.	1.	<i>Atorvastatinum</i>	E78	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas. Skiriama asmenims, pagal Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programą priklausantiems didelės ir labai didelės rizikos grupei, jei jų bendro cholesterolio koncentracija $\geq 7,5$ mmol/l ar MTL cholesterolis $\geq 6,0$ mmol/l, ar TG $\geq 4,5$ mmol/l
15.	2.	<i>Atorvastatinum et Amlodipinum</i>	E78	Tik tuo atveju, jei gali būti skiriami kompensuojamieji vaistai <i>Amlodipinum</i> ir <i>Atorvastatinum</i>
15.	3.	<i>Pravastatinum</i>	E78	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas. Skiriama asmenims, pagal Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programą priklausantiems didelės ir labai didelės rizikos grupei, jei jų bendro cholesterolio koncentracija $\geq 7,5$ mmol/l ar MTL cholesterolis $\geq 6,0$ mmol/l, ar TG $\geq 4,5$ mmol/l
15.	4.	<i>Simvastatinum</i>	E78	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas. Skiriama asmenims, pagal Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programą priklausantiems didelės ir labai didelės rizikos grupei, jei jų bendro cholesterolio koncentracija $\geq 7,5$ mmol/l ar MTL cholesterolis $\geq 6,0$ mmol/l, ar TG $\geq 4,5$ mmol/l

(A SĄRAŠAS)

IX. KRAUJOTAKOS SISTEMOS LIGOS

Eil. Nr.	Vaistai	TLK-10	Skyrimo sąlygos	
1. Miokardo infarktas (80 %)				
1.	1.	<i>Atenololum</i>	I21, I22	Iki 6 mėnesių po miokardo infarkto
1.	2.	<i>Enalaprilum</i>	I21, I22	Iki 6 mėnesių po miokardo infarkto
1.	3.	<i>Glycerili trinitras</i>	I21, I22	Iki 6 mėnesių po miokardo infarkto. Netaikoma pleistrams
1.	4.	<i>Isosorbidi dinitras</i>	I21, I22	Iki 6 mėnesių po miokardo infarkto
1.	5.	<i>Isosorbidi mononitras</i>	I21, I22	Iki 6 mėnesių po miokardo infarkto
1.	6.	<i>Metoprololum</i>	I21, I22	Iki 6 mėnesių po miokardo infarkto
1.	7.	<i>Warfarinum</i>	I21, I22	Iki 6 mėnesių po miokardo infarkto

1.	8.	<i>Atorvastatinum</i>	I21, I22	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas iki 6 mėnesių laikotarpiui, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas
1.	9.	<i>Cipofibratum</i>	I21, I22	Išrašo gydytojas kardiologas iki 6 mėnesių laikotarpiui po miokardo infarkto, jei pagal lipidogramą, cholesterolis >5mmol/l, MTL cholesterolis >3mmol/l ar TG>2mmol/l
1.	10.	<i>Clopidogrelum</i>	I21, I22	Iki 6 mėnesių po miokardo infarkto
1.	11.	<i>Fenofibratum</i>	I21, I22	Išrašo gydytojas kardiologas iki 6 mėnesių laikotarpiui po miokardo infarkto, jei pagal lipidogramą, cholesterolis >5mmol/l, MTL cholesterolis >3mmol/l ar TG>2mmol/l
1.	12.	<i>Fluvastatinum</i>	I21, I22	Išrašo gydytojas kardiologas iki 6 mėnesių laikotarpiui po miokardo infarkto, jei pagal lipidogramą, cholesterolis >5mmol/l, MTL cholesterolis >3mmol/l ar TG>2mmol/l
1.	13.	<i>Rozuvastatinum</i>	I21, I22	Išrašo gydytojas kardiologas iki 6 mėnesių laikotarpiui po miokardo infarkto, jei pagal lipidogramą, cholesterolis >5mmol/l, MTL cholesterolis >3mmol/l ar TG>2mmol/l
1.	14.	<i>Pravastatinum</i>	I21, I22	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas iki 6 mėnesių laikotarpiui, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas
1.	15.	<i>Simvastatinum</i>	I21, I22	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas iki 6 mėnesių laikotarpiui, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas
1.	16.	<i>Trandolaprilum</i>	I21, I22	Iki 6 mėnesių po miokardo infarkto
1.	17.	<i>Zofenoprilum</i>	I21, I22	Iki 6 mėnesių po miokardo infarkto
1.	18.	<i>Ramiprilum</i>	I21, I22	Iki 6 mėnesių po miokardo infarkto
2. Persirgtas miokardo infarktas (80 %)				
2.	1.	<i>Atorvastatinum</i>	I25.2	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas
2.	2.	<i>Pravastatinum</i>	I25.2	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas
2.	3.	<i>Simvastatinum</i>	I25.2	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas
5. III ir IV funkcinės klasės krūtinės angina (80 %)				
Skiriama sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka				
5.	1.	<i>Atenololum</i>	I20	
5.	2.	<i>Betaxololum</i>	I20	
5.	3.	<i>Captoprilum</i>	I20	
5.	4.	<i>Glyceryli trinitras</i>	I20	Išskyrus pleistrus
5.	5.	<i>Heparinum</i>	I20	

5.	6.	<i>Isosorbidi dinitras</i>	I20	
5.	7.	<i>Isosorbidi mononitras</i>	I20	
5.	8.	<i>Molsidominum</i>	I20	Jei netoleruojamas kompensuojamasis vaistas <i>Glycerili trinitras</i>
5.	9.	<i>Metoprololum</i>	I20	
6. III ir IV funkcinės klasės širdies veiklos (kraujotakos) nepakankamumas arba kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija <40% (80 %)				
Skiriama sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka				
6.	1.	<i>Bisoprololum</i>	I50.1	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas. Ne daugiau kaip 2,5 mg per parą
6.	2.	<i>Captoprilum</i>	I50	
6.	3.	<i>Carvedilolum</i>	I50	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas
6.	4.	<i>Digoxinum</i>	I50	
6.	5.	<i>Enalaprilum</i>	I50	
6.	6.	<i>Fosinoprilum</i>	I50	
6.	7.	<i>Furosemidum</i>	I50	
6.	8.	<i>Metoprololum (modifikuoto veikimo)</i>	I50.1	Modifikuoto veikimo vaistas skiriamas, jei sutrinka kairiojo skilvelio sistolinė funkcija
6.	9.	<i>Nebivololum</i>	I50	
6.	9.	<i>Perindoprilum</i>	I50	
6.	10.	<i>Quinaprilum</i>	I50	
6.	11.	<i>Ramiprilum</i>	I50	
6.	12.	<i>Spironolactonum</i>	I50	
6.	13.	<i>Torasemidum</i>	I50	
6.	14.	<i>Warfarinum</i>	I50	
7. Smegenų infarktas (80 %)				
7.	1.	<i>Warfarinum</i>	I63	Iki 1 metų po smegenų infarkto
7.	2.	<i>Clopidogrelum</i>	I63	Iki 1 metų po smegenų infarkto
7.	3.	<i>Dipiridamolium et Ac. Acetylsalicylicum</i>	I63	Iki 1 metų po smegenų infarkto
7.	4.	<i>Ticlopidinum</i>	I63	Iki 1 metų po smegenų infarkto
8. III ir IV funkcinės klasės galūnių arterijų aterosklerozė (80 %)				
8.	1.	<i>Pentoxifyllinum</i>	I70.2	
9. Hipertenzinės ligos (80 %)				
Skiriama sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka				
9.	1.	<i>Amlodipinum</i>	I10 - I11, I15	
9.	2.	<i>Amlodipinum et Valsartanum</i>	I10 - I11	
9.	3.	<i>Atenololum</i>	I10 - I11, I15	
9.	4.	<i>Betaxololum</i>	I10 - I11, I15	
9.	5.	<i>Bisoprololum et Hydrochlorthiazidum</i>	I10	Ne daugiau kaip 2,5 mg kompensuojamojo vaisto <i>Bisoprololum</i> per parą
9.	6.	<i>Candesartanum</i>	I10 - I11, I15	Išrašo gydytojas kardiologas ar gydytojas nefrologas, jei gydant kompensuojamuoju angiotenzino II receptorių blokatorių grupės vaistu, turinčiu

				generinį analogą, per 3 mėnesius nepasiekiamas lauktinas rezultatas
9.	7.	<i>Captoprilum</i>	I10 - I11, I15	
9.	8.	<i>Diltiazemum</i>	I10 - I11, I15	
9.	9.	<i>Doxazosinum</i>	I10 - I11, I15	
9.	10.	<i>Enalaprilum</i>	I10 - I11, I15	
9.	11.	<i>Enalaprilum et Hydrochlorothiazidum</i>	I10 - I11, I15	Ne daugiau kaip 20 mg per parą
9.	12.	<i>Eprosartanum</i>	I10 - I11, I15	Išrašo gydytojas kardiologas ar gydytojas nefrologas, jei gydant kompensuojamuoju angiotenzino II receptorių blokatorių grupės vaistu, turinčiu generinį analogą, per 3 mėnesius nepasiekiamas lauktinas rezultatas
9.	13.	<i>Eprosartanum et Hydrochlorothiazidum</i>	I10 - I11	Išrašo gydytojas kardiologas ar gydytojas nefrologas, jei gydant kompensuojamuoju angiotenzino II receptorių blokatorių grupės vaistu, turinčiu generinį analogą, per 3 mėnesius nepasiekiamas lauktinas gydymo rezultatas
9.	14.	<i>Hydrochlorothiazidum et Quinaprilum</i>	I10 - I11, I15	
9.	15.	<i>Felodipinum</i>	I10 - I11, I15	Ne daugiau kaip 5 mg per parą
9.	16.	<i>Fosinoprilum</i>	I10 - I11, I15	
9.	17.	<i>Fosinoprilum et Hydrochlorothiazidum</i>	I10 - I11, I15	
9.	18.	<i>Hydrochlorothiazidum</i>	I10 - I11, I15	Ne daugiau kaip 25 mg per parą
9.	19.	<i>Indapamidum</i>	I10 - I11, I15	
9.	20.	<i>Lacidipinum</i>	I10 - I11, I15	
9.	21.	<i>Lercanidipinum</i>	I10 - I11, I15	
9.	22.	<i>Lisinoprilum</i>	I10 - I11, I15	
9.	23.	<i>Lisinoprilum et Amlodipinum</i>	I10 - I11	
9.	24.	<i>Losartanum</i>	I10 - I11, I15	
9.	25.	<i>Losartanum et Hydrochlorothiazidum</i>	I10 - I11	
9.	26.	<i>Methyldopa</i>	I10 - I11, I15	Tik nėščiosioms
9.	27.	<i>Metoprololum</i>	I10 - I11, I15	
9.	28.	<i>Moxonidinum</i>	I10 - I11, I15	
9.	29.	<i>Nebivololum</i>	I10 - I11, I15	
9.	30.	<i>Nifedipinum</i>	I10 - I11, I15	
9.	31.	<i>Nitrendipinum</i>	I10 - I11, I15	
9.	32.	<i>Olmesartanum</i>	I10 - I11, I15	Išrašo gydytojas kardiologas ar gydytojas nefrologas, jei gydant kompensuojamuoju angiotenzino II receptorių blokatorių grupės vaistu, turinčiu generinį analogą, per 3 mėnesius nepasiekiamas lauktinas rezultatas
9.	33.	<i>Olmesartanum medoxomilum et Hydrochlorothiazidum</i>	I10 - I11	Išrašo gydytojas kardiologas ar gydytojas nefrologas, jei gydant kompensuojamuoju angiotenzino II receptorių blokatorių grupės vaistu, turinčiu generinį analogą, per 3 mėnesius nepasiekiamas lauktinas rezultatas
9.	34.	<i>Perindoprilum</i>	I10 - I11, I15	

9.	35.	<i>Perindoprilum et Amlodipinum</i>	I10 - I11	
9.	36.	<i>Perindoprilum et Indapamidum</i>	I10 - I11, I15	
9.	37.	<i>Prazosinum</i>	I10 - I11, I15	
9.	38.	<i>Quinaprilum</i>	I10 - I11, I15	
9.	39.	<i>Ramiprilum</i>	I10 - I11, I15	
9.	40.	<i>Ramiprilum et Hydrochlorothiazidum</i>	I10 - I11, I15	
9.	41.	<i>Rilmenidinum</i>	I10 - I11, I15	
9.	42.	<i>Spiraprilum</i>	I10 - I11, I15	
9.	43.	<i>Spironolactonum</i>	I10 - I11, I15	
9.	44.	<i>Trandolaprilum</i>	I10 - I11, I15	
9.	45.	<i>Telmisartanum</i>	I10 - I11, I15	Išrašo gydytojas kardiologas ar gydytojas nefrologas, jei gydant kompensuojamuoju angiotenzino II receptorių blokatorių grupės vaistu, turinčiu generinį analogą, per 3 mėnesius nepasiekiamas lauktinis rezultatas
9.	46.	<i>Telmisartanum et Hydrochlorothiazidum</i>	I10 - I11	Išrašo gydytojas kardiologas ar gydytojas nefrologas, jei gydant kompensuojamuoju angiotenzino II receptorių blokatorių grupės vaistu, turinčiu generinį analogą, per 3 mėnesius nepasiekiamas lauktinis rezultatas. Ne daugiau kaip 1 tabletė per parą
9.	47.	<i>Valsartanum</i>	I10 - I11, I15	
9.	48.	<i>Valsartanum et Hydrochlorothiazidum</i>	I10 - I11	Ne daugiau kaip 1 tabletė per parą
9.	49.	<i>Verapamilum</i> (prailginto veikimo)	I10 - I11, I15	
9.	50.	<i>Verapamilum et Trandolaprilum</i>	I10, I11	
9.	51.	<i>Zofenoprilum</i>	I10, I11	
10. Nestabili krūtinės angina (80%)				
Skiriama sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka				
10.	1.	<i>Atorvastatinum</i>	I20.0	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ir šeimos gydytojas. Nuolatiniam gydymui
10.	2.	<i>Cipofibratum</i>	I20.0	Išrašo gydytojas kardiologas 6 mėnesiams po ūminio epizodo, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l
10.	3.	<i>Clopidogrelum</i>	I20.0	Skiriama 4 mėnesiams po gydymo stacionare, jei kartu vartojamas vaistas <i>Ac. Acetylsalicylicum</i>
10.	4.	<i>Fenofibratum</i>	I20.0	Išrašo gydytojas kardiologas 6 mėnesiams po ūminio epizodo, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l
10.	5.	<i>Fluvastatinum</i>	I20.0	Išrašo gydytojas kardiologas 6 mėnesiams po ūminio epizodo, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l
10.	6.	<i>Pravastatinum</i>	I20.0	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ir šeimos gydytojas. Nuolatiniam gydymui

10.	7.	<i>Rozuvastatinum</i>	I20.0	Išrašo gydytojas kardiologas ne daugiau kaip 10 mg per parą 6 mėnesiams po ūminio epizodo, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l
10.	8.	<i>Simvastatinum</i>	I20.0	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, jei pagal lipidogramą cholesterolio kiekis >5 mmol/l, MTL cholesterolis >3 mmol/l ar TG>2mmol/l, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ir šeimos gydytojas. Nuolatiniam gydymui
11. Širdies ritmo sutrikimai (tachikardija ir skilvelio ritmo sutrikimai; 80 %)				
Skiriama sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka				
11.	1.	<i>Amiodaronum</i>	I44 - I49	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas arba gydytojas vaikų kardiologas, vėliau gali išrašyti vaikų ligų, vidaus ligų ar šeimos gydytojas
11.	2.	<i>Digoxinum</i>	I44 - I49	
11.	3.	<i>Metoprololum</i>	I44 - I49	
11.	4.	<i>Propafenonum</i>	I44 - I49	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas arba gydytojas vaikų kardiologas, vėliau gali išrašyti vaikų ligų, vidaus ligų ar šeimos gydytojas
11.	5.	<i>Verapamilum</i>	I44 - I49	
11.	6.	<i>Warfarinum</i>	I44 - I49	Tik atsiradus prieširdžių virpėjimui
12. Smegenų kraujotakos sutrikimai (50 %)				
12.	1.	<i>Pentoxifyllinum</i>	I60 - I64	3 mėnesiams po insulto
12.	2.	<i>Pramiracetamum</i>	I60 - I64	3 mėnesiams po insulto
13. I ir II funkcinės klasės širdies veiklos (kraujotakos) nepakankamumas (50 %)				
Skiriama sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka				
13.	1.	<i>Captoprilum</i>	I50	
13.	2.	<i>Carvedilolum</i>	I50	
13.	3.	<i>Digoxinum</i>	I50	
13.	4.	<i>Enalaprilum</i>	I50	
13.	5.	<i>Fosinoprilum</i>	I50	
13.	6.	<i>Furosemidum</i>	I50	
13.	7.	<i>Perindoprilum</i>	I50	
13.	8.	<i>Ramiprilum</i>	I50	
13.	9.	<i>Spirolactonum</i>	I50	
14. Apatinių galūnių venų varikozė su opomis (50 %)				
14.	1.	<i>Neomycinum et Bacitracinum</i>	I83.0	
15. III ir IV funkcinės klasės krūtinės angina (50 %)				
15.	1.	<i>Trimetazidinum</i>	I20	Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, jei netoleruojamas <i>Glycerili trinitras</i> , vėliau gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas