

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
Medicinos fakultetas  
Širdies ir kraujagyslių ligų klinika

ŽANETA PETRULIONIENĖ

**KARDIOVASKULINĖS RIZIKOS ĮVERTINIMO IR MODIFIKAVIMO ĮTAKA  
ATEROSKLEROZĖS PROGRESAVIMUI IR SĄSAJOS SU ARTERIJŲ  
SIENELĖS PAŽEIDIMO ŽYMENIMIS**

Habilitacijos procedūrai teikiamų mokslo darbų apžvalga  
Biomedicinos mokslai (B 000), medicina (07B)

Vilnius, 2009

## SANTRUMPOS

EKD	Europos kardiologų draugija
KV	kardiovaskulinis
AH	arterinė hipertenzija
AKS	arterinis kraujospūdis
Ch	cholesterolis
MTL-Ch	mažo tankio lipoproteinų cholesterolis
DTL-Ch	didelio tankio lipoproteinų cholesterolis
Tg	trigliceridai
ApoA	apolipoproteinas A
ApoB	apolipoproteinas B
CRB	C reaktyvusis baltymas
Lp(a)	lipoproteinas (a)
sICAM-1	tarpląstelinės adhezijos molekulė-1
sVCAM-1	kraujagyslinė adhezijos molekulė-1
TNF- $\alpha$	tumoro nekrozės faktorius- $\alpha$
IL-6	interleukinas-6
CD	cukrinis diabetas
GTT	gliukozės tolerancijos testas
KMI	kūno masės indeksas
ŠSD	širdies susitraukimų dažnis
MI	miokardo infarktas
KA	krūtinės angina
SKA	stabilioji krūtinės angina
NKA	nestabilioji krūtinės angina
IMS	intimos-medijos storis
KŠL	koronarinė širdies liga
PKI	perkutaninė koronarų intervencija
PTKA	perkutaninė transluminalinė koronarų angioplastika
VAJO	aortos vainikinių jungčių suformavimo operacija
PAL	periferinių arterijų liga
BAB	betaadrenoblokatoriai
AKFI	angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai
KKB	kalcio kanalų blokatoriai
TSD	tėkmės sąlygota dilatacija
PBG	pulsinės bangos greitis
Aix	augmentacijos indeksas
SCORE	bendrasis kardiovaskulinės rizikos įvertinimas ( <i>angl. Systemic Coronary Risk Evaluation</i> )
VPN	Vieno nukleotido polimorfizmai
VUL SK	Vilniaus Universiteto ligoninė Santariškių klinikos
IDF	Tarptautinė Diabeto Federacija
NCEP ATP III	Nacionalinės cholesterolio mokymo programos suaugusiųjų gydymo III programa ( <i>angl. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel</i> )

## TURINYS

### **1. Įvadas**

1.1. Problemos aktualumas

1.2. Prevencinės kardiologijos kūrimo pagrindiniai etapai

1.3. Darbo naujumas

### **2. Darbo tikslai ir uždaviniai**

### **3. Tirtųjų kontingentas ir tyrimų metodai**

### **4. Rezultatų apžvalga**

#### **4.1. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių paplitimo ir poveikio aterosklerozės procesui tyrimai**

4.1.1. Lietuvos ir kitų Europos šalių pacientų, sergančių koronarine širdies liga, gyvensenos, rizikos veiksnių ir kardioprotekcinį vaistų vartojimo palyginamieji tyrimai

4.1.2. Tradicinių rizikos veiksnių paplitimas tarp sergančiųjų koronarine širdies liga

4.1.3. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių įtakos aterosklerozės progresavimui vainikinėse arterijose tyrimas

4.1.4. Metabolinio sindromo komponentų ir insulino rezistentiškumo rodiklių tyrimas

4.1.5. Uždegiminių kardiovaskulinių rizikos veiksnių tyrimas

#### **4.2. Žmogaus genomo įvairovės ypatumų nulemtų aterosklerozės patogenezės mechanizmų tyrimai**

#### **4.3. Aterosklerozės progresavimą slopinančių kardiovaskulinių medikamentų poveikio tyrimai**

4.3.1. Kalcio kanalų blokatorių poveikio arterijoms tyrimai

4.3.2. Hidroksimetilgliutaril Koenzimo A reduktazės inhibitorių poveikio tyrimai

4.3.3. Antioksidantų poveikio tyrimai

#### **4.4. Naujų arterinės hipertenzijos ir dislipidemijos diagnostikos ir gydymo metodų tyrimai**

4.4.1. Pirmoji paros ambulatorinio arterinio kraujo spaudimo monitoravimo patirtis

4.4.2. Kompleksinio sunkios dislipidemijos gydymo patirtis

#### **4.5. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių įtakos arterijų sienelės rodikliams tyrimai**

4.5.1. Aterosklerozės išplitimo miego ir šlaunies arterijose tyrimai

4.5.2. Arterijų sienelės rodiklių vertinimas pacientams, nesergantiems aterosklerozine širdies ir kraujagyslių liga

4.5.3. Rizikos veiksnių ir endotelio funkcijos tyrimai sergantiems diabetu ir metaboliniu sindromu

4.5.4. Kardiovaskulinės rizikos prognozavimas neinvaziškai vertinant endotelio funkciją žasto arterijoje

4.5.5. Kardiovaskulinės rizikos ir fotopletizmografinio pulsinės bangos įvertinimo sąsajos

4.5.6. Sergančiųjų kitomis ligomis arterijų struktūros ir funkcijos tyrimai

### **5. Išvados**

### **6. Praktinės rekomendacijos**

### **7. Mokslinių tyrimų perspektyvos**

### **8. Literatūra**

### **9. Apžvelgiami straipsniai**

# 1. Įvadas

## 1.1. Problemos aktualumas

Nors gyvenimo trukmė ilgėja, tačiau pasaulyje mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų skaičius išlieka didelis ir netgi didėja. Jokios kitos gyvybei pavojingos ligos nėra tiek paplitusios ir taip brangiai visuomenei kaštuojančios, kaip kardiovaskulinės (KV), kuriomis sergantieji dažniausiai nuo šių ligų ir miršta.

Aktyvi kardiovaskulinė prevencija grindžiama šiais pastebėjimais:

- Daugumoje Europos populiacijų KV ligos yra svarbiausia ankstyvos mirties priežastis. Jos dažnai sukelia invalidumą ir padidina sveikatos priežiūros išlaidas.
- Sukelianti patologija dažniausiai yra aterosklerozė, kuri daugelį metų vystosi nebyliai, o pasireiškus simptomams – beveik visada būna toli pažengusi.
- Mirtis, miokardo infarktas (MI) ir insultas dažnai įvyksta staiga, nespėjus suteikti medicininės pagalbos.
- KV ligos yra tarpiai susiję su gyvenimu ir modifikuojamais veiksniais.
- Šias ligas dažniausiai sukelia kelių rizikos veiksnių derinys, tai – multifaktoriškos etiologijos ligos.
- Rizikos veiksnių valdymas sumažina mirtingumą ir sergamumą tiek žmonėms su diagnozuota kardiovaskuline liga, tiek ir su nediagnozuota.

Europos širdies sveikatos chartijoje išdėstyti argumentai dar kartą patvirtina prevencijos svarbą:

- Pagrindiniai širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai yra rūkymas, padidėjęs arterinis kraujo spaudimas, padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje, netaisyklinga mityba bei mažas fizinis aktyvumas. Kiti rizikos veiksniai, turintys įtakos širdies ir kraujagyslių ligoms vystytis, yra antsvoris, nutukimas, cukrinis diabetas, piktnaudžiavimas alkoholiu ir psichinis bei socialinis stresas.
- Tačiau dažnai širdies ir kraujagyslių ligų galima išvengti. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) ekspertai apskaičiavo, jog vidutinis arterinio kraujo spaudimo, cholesterolio koncentracijos kraujyje sumažinimas, metimas rūkyti gali daugiau negu dvigubai sumažinti sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis.
- Aukščiausio lygio Europos Sąjungos dokumentai pabrėžė populiacinės ir individualios prevencijos svarbą, ypač didelės rizikos susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis grupės asmenims.

Teiginys, aktualus Lietuvai:

- Daugumoje Šiaurės, Pietų ir Vakarų Europos šalių mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų, šių ligų išsivystymo dažnis mažėja, tačiau lieka toks pat arba net didėja Centrinėje ir Rytų Europoje.

Gerai žinome, kad Lietuvos kardiovaskulinio sergamumo ir mirtingumo rodikliai beveik 2-3 kartus blogesni už Europos Sąjungos vidurkius, kad Lietuvos vyrai gyvena trumpiausiai Europos Sąjungoje, kad jų numatoma gyvenimo trukmė nesiekia 65 metų (<http://www.lsic.lt>). Panaršę tarptautinius interneto tinklapius (pvz., *Global Cardiovascular Infobase*) randame mūsų šalies statistiką: nesileidžiančios Lietuvos KV mirtingumo kreivės skaudžiai disonuoja su jau kelis dešimtmečius stabiliai krentančiomis žemyn kitų šalių kreivėmis: Švedijos, Suomijos, Šveicarijos, Jungtinių Amerikos Valstijų ir daugelio kitų. Tai vyksta pirminės ir antrinės prevencijos dėka.

Nuo 1960 metų JAV pradėta kova su rizikos veiksniais, sukurtos ir įdiegtos nacionalinės programos. To pasėkoje JAV per 30 metų mirčių nuo koronarinės širdies

ligos (KŠL) sumažėjo 40%, nuo cerebrovaskulinės ligos – 50%. Tarkim, standartizuotas vyrų mirtingumo rodiklis 100000 gyventojų nuo 542 (1980 metais) sumažėjo iki 266 (2000 metais). Mirtingumo sumažėjimą nulėmė prevencinės priemonės: 47% - antrinė prevencija (revaskuliarizacinės procedūros, pasikeitusi ūminių koronarinių sindromų gydymo taktika), 44% - pirminė prevencija (lipidų korekcija - 24%, kraujospūdžio normalizavimas - 20%, rūkymo metimas - 12%, fizinio aktyvumo padidėjimas - 5%). Rizikos faktorių koregavimo teigiamą poveikį veikė neigiamai: kūno masės padidėjimas - 8%, cukrinio diabeto padažnėjimas - 10% (*Ford ES et al. N Engl J Med. 2007 Jun 7;356 (23):2388-2398*). Dažnai cituojamas Šiaurės Karelijos (Suomija) pasiekimas: mirčių nuo KŠL tarp vidutinio amžiaus vyrų sumažėjo 75%. Tai didžiąją dalimi buvo pasiekta modifikuojant paprastus rizikos veiksnius: arterinę hipertenziją, dislipidemiją, rūkymą.

### **Kardiovaskulinės prevencijos tikslai**

Pagrindinis prevencijos tikslas - sumažinti pirmojo ar pasikartojančio koronarinės širdies ligos (KŠL) pasireiškimo, išeminio insulto ar periferinių arterijų ligos (PAL) dažnį, aktyviai veikiant rizikos veiksnius. Svarbiausia - invalidumo ir ankstyvų mirčių prevencija. Priemonių visuma, skirta apsaugoti pacientus nuo koronarinės širdies ligos pasireiškimų išaiškinant ir koreguojant provokuojančius rizikos veiksnius – tai pirminė koronarinės širdies ligos prevencija. Jau susirgusiems šia liga taikomos antrinės prevencijos priemonės, kurių tikslas – sustabdyti aterosklerozės procesą ir apsaugoti nuo ligos recidyvų.

PSO išskiria tris strategijas: populiacinę, didelės rizikos ir antrinę prevenciją. Šios strategijos turi ne konkuruoti, o veikti viena kryptimi.

Aterosklerozės progresavimo stabdymas visais atvejais pradedamas nuo rizikos veiksnių modifikavimo. Esant indikacijoms, paskiriamas medikamentinis gydymas. Šiandien yra kelios vaistų grupės, galinčios sulėtinti aterosklerozės progresavimą. Eksperimentinių darbų ir klinikinių studijų duomenimis ryškiausiu priešateroskleroziniu poveikiu pasižymi HMG-KoA reduktazės inhibitoriai statinai, ženkliai ir patikimai sumažinantys klinikinių įvykių riziką ir sukeltantys plokštelės regresiją, trečios kartos dihidropiridininiai KKB, audininiai AKFI ir vazodilatacinių savybių turintys BAB.

### **Ankstyvo arterijų pažeidimo žymenys**

Svarbu ne tik toli pažengusios ligos, bet ir pačių ankstyviausių stadijų perspėjimas. Tokios būklės kaip kraujagyslių vidinio sluoksnio - endotelio disfunkcija, aortos ir periferinių arterijų standumo padidėjimas, miego arterijų intimos ir medijos sustorėjimas ar aterosklerozinių plokštelių atsiradimas, kairiojo skilvelio hipertrofija, inkstų pažeidimo pradinės stadijos anksti padidina KV riziką. Todėl ne tik įprastinių rizikos veiksnių įvertinimas, bet ir netoli pažengusio (subklinikinio) organų pažeidimo nustatymas turi klinikinį pritaikymą ir padeda įvertinti paciento rizikos laipsnį. Viena iš aktualijų – tirti ir diegti į klinikinę praktiką paprastus, greitai atliekamus ir nebrangius instrumentinius ankstyvojo subklinikinio arterijų sienelės pažeidimo nustatymo metodus.

### **Naujų rizikos veiksnių paieška**

Seniai įvardinti ir įrodyti tradiciniai rizikos veiksniai. Neabejojama jų neigiama įtaka aterosklerozės progresavimui, nors vis dar pasigirsta nuomonių, kad pusė sergančiųjų KŠL neturi nė vieno klasikinio rizikos veiksnio. Duomenys apie tai

kontroversiški. Akivaizdu, kad egzistuoja nemažai kitų, taip pat svarbių, rizikos veiksnių, kuriuos ne visada galima koreguoti. Nėra pakankamai patikimų duomenų, kad juos koreguojant mažėtų širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Tai homocisteinas, koaguliaciniai faktoriai, hiperurikemija, kolageninės kraujagyslių ligos, antioksidantiniai vitaminai ir kt. Pacientams, sergantiems kolageninėmis kraujagyslių ligomis, ypač reumatoidiniu artritu ir sisteminė raudonąja vilklige, būdingas ženkliai didesnis širdies ir kraujagyslių ligų dažnis.

## **1.2. Prevencinės kardiologijos kūrimo pagrindiniai etapai**

- Prevencinės kardiologijos skyriaus idėja pradėta įgyvendinti 1994 m., po to, kai buvo įkurta Lietuvos Širdies Asociacija, kurios pirmąją mokslinę sekretorę teko dirbti.
- 1997 metais Vilniaus Universiteto ligoninėje Santariškių klinikos (VUL SK) oficialiai įkurtas Prevencinės kardiologijos poskyris – pirmasis tokio pobūdžio padalinys Baltijos šalyse ir vienas pirmųjų Rytų Europoje.
- Teko dalyvauti poskyrio organizavime, vadovauti jam nuo įkūrimo 1997 metais iki 2004. Praktinį ir mokslinį darbą prevencinės kardiologijos srityje dirbu iki šiol.
- VUL SK Prevencinės kardiologijos poskyryje pradėta šiuolaikinė antrinė kardiologinė prevencija.
- Nuo pat įsikūrimo poskyryje buvo vykdoma pacientų, sirgusių miokardo infarktu (MI), nestabilia krūtinės angina (NKA) ir patyrusių koronarų revaskuliarizacijos procedūras, priežiūra.
- Prevencinės kardiologijos poskyryje sukaupta kelių tūkstančių dispanserizuotų pacientų duomenys.
- Poskyryje užsimezgė pirmoji Lietuvoje Endotelio ir arterijų funkcijos ir struktūros laboratorija, joje keliais etapais įdiegti ankstyvojo arterijų pažeidimo instrumentiniai tyrimo metodai.
- Vėliau poskyriui patikėta ir pirminės prevencijos didelės kardiovaskulinės rizikos asmenų išaiškinimo programa, kuri Lietuvoje įgauna didelį pagreitį.
- Kadangi kardiovaskulinė prevencija yra multiprofilinė sritis, todėl vykdomi bendri projektai su šeimos daktarais, genetikais, neurologais, endokrinologais, gastroenterologais, dietologais, nefrologais, pilvo chirurgais, širdies chirurgais, sparčiai plečiamas bendradarbiavimas su kraujagyslių chirurgais.
- 2004 metais prevencinės kardiologijos poskyris buvo reformuotas. Atsiskyrė išsiplėtusi Endotelio ir arterijų funkcijos ir struktūros laboratorija.
- Lietuvos kardiologų draugijos (LKD) Prevencinės kardiologijos darbo grupė (jai vadovauju) nuo pat įkūrimo bendradarbiauja su Europos kardiologų draugija (EKD) ruošiant, adaptuojant Lietuvai ir įgyvendinant praktikoje švietimo ir informavimo priemones, nuorodas, deklaracijas, chartijas, rizikos įvertinimo sistemas SCORE, SCORECARD, kt.
- Dalyvauta tarptautinėse pirminės ir antrinės prevencijos programose: REACH registry, EUROASPIRE III, EUROSURVEY, Lietuvoje vykdytose programose FLUVIT, ATHEROGEN.
- Aktyviai dalyvaujame Baltijos šalių Aterosklerozės draugijos veikloje (esu valdybos narė).
- Nuo 2008 m. Lietuvos hipertenzijos lyga prevencijos srityje bendradarbiauja su Europos hipertenzijos draugija.

Leidybinės veiklos etapai:

- Nuo 1995 m. iki 2002 m. buvo leidžiamas Lietuvos širdies asociacijos oficialus žurnalas “Kardiologijos seminarai” (dirbau žurnalo atsakingą sekretore). Išleisti 25 žurnalo numeriai.
- Nuo 2003 m. pradėtas leisti tarptautinis žurnalas “Seminars in Cardiology” anglų kalba, įtrauktas į tarptautinę *Index Copernicus* duomenų bazę (esu žurnalo redkolegijos narė). Tai oficialus trijų Baltijos šalių – Lietuvos, Latvijos ir Estijos kardiologų draugijų leidinys.
- Nuo 2004 m. “Kardiologijos seminarai” yra tęsiami kaip atskira rubrika “Internisto” žurnale (esu jo redaktorė).
- Prevencinės kardiologijos tematika parengta daug mokslo populiarinimo straipsnių periodinėje spaudoje, dalyvauta laidose TV ir radijuje, skaitytos paskaitos visuomenėje.

Prevencinės kardiologijos mokslo tyrimų kryptys ir dalyvavimas projektuose:

- Aterosklerozės, hipertenzijos, metabolinio sindromo mechanizmų tyrimai ir ankstyvosios aterosklerozės metodų paieška
- ATHEROGEN – žmogaus genomo įvairovės ypatumų nulemti aterosklerozės patogenezės mechanizmai (Lietuvos mokslo ir studijų Fondo ir Vilniaus Universiteto finansuojamas projektas).
- Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programa (finansuojama Privalomojo sveikatos draudimo fondo).
- Prevencinės kardiologijos srityje apgintos 5 daktaro disertacijos (dvi man vadovaujant), dar vienai vadovauju šiuo metu, skaityta per 50 pranešimų Lietuvos ir tarptautinėse konferencijose, į duomenų analizę įtraukti studentai, rezidentai, parengta darbų studentų mokslinei draugijai.

### 1.3. Darbo naujumas

Darbo naujumą galima pagrįsti išvardinant sritis, kuriose reikėjo naujų postūmių.

- Būtina apžymėti, kad nuo seno buvo plačiai atliekami Lietuvos gyventojų rizikos sirgti neinfekcinėmis ligomis epidemiologiniai tyrimai vertinant jų reikšmę sveikatos politikai, tačiau iki šiol nebuvo didelės kardiovaskulinės rizikos asmenų atrankos ir prevencijos priemonių programos.
- Iki nagrinėjamo periodo pradžios nežiūrint didelio kardiovaskulinio (KV) sergamumo ir mirtingumo Lietuvoje vis dar trūko sergančiųjų koronarine širdies liga (KŠL) gyvensenos, rizikos veiksnių paplitimo ir taikomų priemonių efektyvumo stacionarinėje ir ambulatorinėje grandyje analizės.
- Trūko detalaus Lietuvos sergančiųjų KŠL minėtų rodiklių palyginimo su kitų Europos šalių sergančiųjų rodikliais siekiant išaiškinti blogos situacijos Lietuvoje priežastis.
- Atsirado poreikis kurti specializuotus antrinės koronarinės širdies ligos prevencijos padalinius, užtikrinančius visapusišką pacientų ištyrimą, rizikos modifikavimą ir stebėjimą.
- Nebuvo ankstyvosios subklinikinės aterosklerozės instrumentinio neinvazinio ir invazinio vertinimo sistemos.
- Būtina buvo kardiovaskulinėje srityje pradėti genetinius tyrimus.

Todėl kai kurios priemonės VUL SK Prevencinės kardiologijos poskyryje įgyvendintos pirmą kartą.

Pirmasis Baltijos šalyse ir vienas pirmųjų Rytų Europoje:

- 1997 m. įkurtas Prevencinės kardiologijos poskyris

Pirmą kartą Lietuvoje:

- 2003 m. pradėjo funkcionuoti Pirminės kardiovaskulinės prevencijos padalinys ir programa Prevencinės kardiologijos poskyrio sudėtyje

Pirmą kartą Rytų Europoje:

- 1999 m. atliktas endotelio funkcijos ultragarsinis tyrimas žasto arterijoje ir vainikinių arterijų endotelio funkcijos invaziniai tyrimai
- 2000 m. pirmieji endotelio funkcijos ir arterijų standumo fotopletizmografiniai tyrimai

Pirmą kartą Baltijos šalyse:

- 2003 m. visiškai kompiuterizuotas endotelio funkcijos vertinimas ultragarsinio žasto arterijos tyrimo metu

Pirmą kartą Lietuvoje:

- 1990 m. atliktas ambulatorinis 24 val. kraujospūdžio monitoravimas
- 2003 m. pradėti arterijų standumo tyrimai aplanacinės tonometrijos būdu

Pirma kartą Vilniuje:

- 1993 m. pradėti tarptautiniai klinikiniai vaistų tyrimai.

## 2. Darbo tikslas ir uždaviniai

**Darbo tikslas:** Įvertinti įvairių kardiovaskulinių rizikos veiksnių paplitimo ir modifikavimo įtaką aterosklerozės progresavimui sergantiesiems koronarine širdies liga ir didelės rizikos asmenims bei jų sąsajas su ankstyvojo arterijų pažeidimo žymenimis, apibendrinant Prevencinės kardiologijos poskyryje nuo įkūrimo sukauptus duomenis (1997-2008).

### **Darbo uždaviniai:**

1. Ištirti tradicinių rizikos veiksnių paplitimą pacientams, sergantiems koronarine širdies liga
2. Įvertinti tradicinių ir naujųjų rizikos veiksnių įtaką aterosklerozės progresavimui vainikinėse arterijose.
3. Palyginti Lietuvos ir kitų Europos šalių gyvensenos, rizikos veiksnių paplitimo ir antrinės prevencijos priemonių taikymo kokybės rodiklius
4. Ištirti metabolinio sindromo komponentų, insulino rezistentiškumo tarpusavio ryšius ir įtaką aterosklerozei
5. Ištirti sergančiųjų koronarine širdies liga uždegiminių rizikos veiksnių priklausomybę nuo ligos stadijos
6. Ištirti priešaterosklerozinių kardiovaskulinių medikamentų ir antioksidantų įtaką kardiovaskulinės rizikos mažinimui
7. Įvertinti dislipidemija ir hipertenzija sergančių pacientų diagnostikos ir įvairaus gydymo metodų galimybes ir saugumą.
8. Ištirti genetinių žymenų asociacijas su paveldimu polinkiu sirgti ateroskleroze.
9. Apibendrinti pirmąjį patyrimą, kardiovaskulinės rizikos vertinimui taikant neinvazinius arterijų struktūros ir funkcijos tyrimus



### 3. Tirtųjų kontingentas ir tyrimų metodai

#### Tirtųjų kontingentas:

- Koronarine širdies liga sergantys pacientai, kuriems diagnozuotas ūminis koronarinis sindromas - miokardo infarktas (MI) ar nestabili krūtinės angina (NKA), sergantys stabiliąja krūtinės angina (SKA), patyrę perkutaninę koronarų intervenciją, angioplastiką (PTKA), stentavimą ar po atliktos aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos (VAJO), stacionarizuoti Vilniaus Universiteto ligoninėje Santariškių klinikos (VUL SK), o vėliau dispanserizuoti Prevencinės kardiologijos skyriuje
- Metaboliniu sindromu ir/arba cukriniu diabetu sergantys didelės rizikos asmenys.
- Sergantys arterine hipertenzija ar sunkia dislipidemija
- Sunkia dislipidemija sergantys asmenys
- Pirminei prevencijai nukreipti padidintos rizikos asmenys, turintys 1 ir daugiau ženkliai išreikštą kardiovaskulinę rizikos veiksnį: sunkią dislipidemiją, hipertenziją
- Sveiki kontroliniai asmenys, nesergantys jokia aterosklerozinės kilmės kardiovaskuline liga
- Sergantieji įrodyta koronarine širdies liga ir jų šeimų nariai (šeimoms genetinių žymenų asociacijų su ateroskleroze tyrimams)
- Sergantieji kitomis nekardiovaskulinėmis ligomis (uždegiminėmis, sisteminėmis jungiamojo audinio ir kt.

Pagal pirmąjį punktą sergančiųjų koronarine širdies liga ištirta ir aprašyta: publikacijoje P1 – 606 pacientai, P2 – 531 pacientas, P7 – 109 pacientai, P32 – 119 pacientų, P29 – 73 pacientai, P30 – 68 pacientai, P26 – 62 pacientai, P24 – 40 pacientų, P18 – 16 pacientų. Viso ištirta 1624 koronarine širdies liga sergančių pacientų. Nesergančių koronarine širdies liga (sveikų kontrolinių, sergančių metaboliniu sindromu, cukriniu diabetu, sunkia dislipidemija, arterine hipertenzija ar kitomis lydinčiomis ligomis) ištirta 977 asmenys. Pagal genetikos programą ištirtos šų šeimoms, viso 236 asmenys.

#### Tyrimų metodai:

- Objektivus stacionarizuoto arba dispanserizuoto paciento klinikinis ištyrimas pagal VUL SK patvirtintą antrinės KŠL prevencijos dispanserizacijos metodiką (antropometriniai tyrimai vertinant visceralinį nutukimą ir metabolinį sindromą - ūgis, svoris, kūno masės indeksas (KMI), liemens apimtis; arterinis kraujospūdis (AKS), širdies susitraukimų dažnis (ŠSD))
- Elektrokardiografija (EKG), echokardiografija (EchoKG),
- Krūvio mėginiai koronarinio nepakankamumo verifikavimui (veloergometrija (VEM), dobutamino testas, kt.)
- Laboratoriniai tyrimai
- Instrumentiniai neinvaziniai ankstyvojo arterijų pažeidimo tyrimai
- Paros 24 val. monitoravimas (kraujospūdžio monitoravimas, Holterio elektrokardiograma) – pagal specialias indikacijas
- Invaziniai angiografiniai tyrimai esant koronarinio nepakankamumo požymiams pagal specialias indikacijas

- Genetinis tyrimas pagal specialią programą. Tirta *apolipoproteino E (APOE)* ir *kepenų lipazės (LIPC)* genai bei jų aleliniai variantai, paraoksonazės (*PONI*) ir interleukino-6 (*IL-6*) genai ir genetinės variacijos

### **Laboratoriniai tyrimai**

- Hematologinis kraujo tyrimas
- Biocheminis kraujo tyrimas: lipidograma, gliukozė, gliukozės tolerancijos testas (GTT), insulinas, glikuotas hemoglobinas (HbA1c), C-reaktyvusis baltymas (CRP), fibrinogenas, kreatininas, alanininė ir asparagininė kepenų transaminazės (ALT, AST), kreatinkinazė (CK), šlapimo rūgštis,
- Pagal specialius protokolus:
  - lipoproteinų elektroforezė, apolipoproteinai A, B ir E (ApoA, ApoB ir ApoE), lipoproteinas (a) (Lp(a)), homocisteinas,
  - tirpios adhezijos molekulės sICAM, sVCAM-1, periferinio kraujo leukocitų paviršiaus adhezijos molekulės CD11b ir CD54, citokinai TNF- $\alpha$  ir IL-6 uždegiminiam imuniniam atsakui įvertinti
  - plazmos malondialdehido koncentracija, serumo katalazės aktyvumas antioksidantų poveikio įvertinimui.

### **Instrumentiniai neinvaziniai ankstyvojo arterijų pažeidimo tyrimai**

- Žasto-kulkšnies indekso matavimas periferinių arterijų kraujotakos įvertinimui
- Brachiocefalinių kraujagyslių ultragarsinis tyrimas – intimos-medijos storio (IMS) ir plokštelių buvimo įvertinimas
- Ultragarsinis nuo endotelio priklausomos tėkmės sąlygotos dilatacijos (TSD) tyrimas žasto arterijoje - neinvazinis, tikslus ir klinikinėje praktikoje pritaikomas endotelio funkcijos tyrimo būdas
- Arterijų fotopletizmografinis tūrinės pulso bangos tyrimas – instrumentinis neinvazinis endotelio funkcijos vertinimas naudojant pulsines bangos analizę
- Arterijų standumo tyrimas aplanacinės tonometrijos būdu - arterijų standumo parametrų - augmentacijos indekso (AIx) ir pulsinės bangos greičio (PBG) nustatymas

### **Statistiniai metodai**

Duomenys buvo kaupiami naudojant taikomas programas Microsoft Excel, Microsoft Access ir duomenų bazėse. Duomenų analizei naudoti statistiniai paketai SPSS (versija 10.0, versija 16.0 for Windows), Statistica for Windows, kt.

Aprašomoji statistika atlikta vidurkių (vid.) bei standartinius nuokrypių (SN) arba dažnių lentelių pavidalu. Esant reikalui nurodytos minimalios ir maksimalios reikšmės, standartinė paklaida (SP) ir 95 % pasikliautinieji intervalai (PI).

Lyginant kategorinius kintamuosius naudotas chi kvadrat testas, tikėtinumų santykio testas arba z testas; lyginant kiekybinius kintamuosius tarp dviejų grupių naudotas t – testas. Reikšmingumo lygmuo fiksuotas ir laikomas lygiu 0,05, t.y. kai p reikšmė buvo mažesnė nei 0,05, skirtumas tarp vidurkių buvo laikomas reikšmingu. Ryšiai tarp grupių vertinti naudojant Pearsono (r), Spearmano (rs) koreliacijos koeficientus. Kategorinio

dvireikšmio kintamojo priklausomybės nuo skaitinių rodiklių įvertinimui bei nominalaus dydžio reikšmių tikimybių prognozavimui buvo konstruojami logistinės regresijos modeliai. Įtakojančių rodiklių prognostinės vertės demonstravimui bei slenksčio taškų radimui buvo sukonstruotos ROC kreivės (angl. *ROC curve – receiver operating characteristic curve*).

## 4. Rezultatai

### 4.1. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių paplitimo ir poveikio aterosklerozės procesui tyrimai

#### 4.1.1. Lietuvos ir kitų Europos šalių pacientų, sergančių koronarine širdies liga, gyvensenos, rizikos veiksnių ir kardioprotekcinų vaistų vartojimo palyginamieji tyrimai [P2, P16, P42, P44]

Europos Kardiologų Draugijos pakviesti Dalyvavome Tarptautiniame tyrime, kurio tikslas buvo nustatyti, kaip Jungtinių Europos draugijų kardiovaskulinės prevencijos nuorodų laikomasi kasdienėje klinikinėje praktikoje ir įvertinti koronarine širdies liga (KŠL) sergančiųjų gyvenseną, rizikos veiksnius ir terapinę priežiūrą Europoje [P2]. Straipsnis publikuotas 2009 metais.

Duomenys EUROASPIRE III tyrimui (*angl. European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events III*) buvo renkami 2006–2007 metais 22 Europos šalyse 76 pasirinktų geografinių regionų centruose. Lietuvoje duomenis surinkome iš dviejų centrų: Vilniaus Universiteto ligoninės Santariškių klinikų ir Vilniaus Universitetinės Antakalnio ligoninės. Be Lietuvos, dar dalyvavo šios šalys: Belgija, Bulgarija, Kroatija, Čekijos Respublika, Kipras, Suomija, Prancūzija, Vokietija, Graikija, Vengrija, Airija, Italija, Latvija, Olandija, Lenkija, Rumunija, Rusijos Federacija, Slovėnija, Ispanija, Turkija, Jungtinė Karalystė.

Pacientai, vyrai ir moterys <80 m., su nustatyta KŠL klinicine diagnoze (po aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos (VAJO), perkutaninės vainikinių arterijų angioplastikos (PTKA), ūminio miokardo infarkto (MI) ar ūmios miokardo išemijos be kardiotropinių žymenų padidėjimo) buvo atrinkti retrospektyviai, o vėliau aktyviai stebimi, iškviečiant juos apklausai ir tyrimams praėjus mažiausiai 6 mėnesiams po hospitalizacijos dėl ūminio koronarinio įvykio.

Iš viso 22 Europos šalyse buvo peržiūrėti 13935 pacientų mediciniai duomenys (27% buvo moterys), o 8966 pacientams (73 %) ne anksčiau kaip po 6 mėnesių nuo hospitalizacijos atlikta apklausa. Vidutinis laikas nuo įvykio iki apklausos 1,24 m.

Apibendrinus visų 22 šalių duomenis paaiškėjo, kad apklausos metu 17% pacientų rūkė, 35% buvo nutukę, 53% turėjo centrinį nutukimą, 56% - padidėjusį kraujospūdį (t.y.  $\geq 140/90$  mmHg bendrai ir  $\geq 130/80$  sergant cukriniu diabetu), 51% - padidėjusį bendrąjį serumo cholesterolį  $\geq 4,5$  mmol/l, 25% sirgo cukriniu diabetu. Šių pacientų glikemijos kontrolė buvo bloga: tik 10% pacientų plazmos gliukozė buvo mažesnė nei 6,1 mmol/l ir tik 27% < 7,0 mmol/l.

Vertintas kardioprotekcinų medikamentų vartojimas Europos šalyse: antitrombocitinius vartojo 91% pacientų; betaadrenoblokatorius (BAB) - 80%; angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius (AKFI) - 71%; kalcio kanalų blokatorius (KKB) - 25% ir statinus - 78%.

### **Lietuvos rodiklių palyginimas su bendrais Europos šalių rodiklių vidurkiais.**

**Tyrimo A dalis** – duomenų iš medicininių įrašų analizė. Lietuvoje peržiūrėjome 531 paciento duomenis (viso Europoje – 13935), 21,8 % buvo moterys (bendras Europos vidurkis 27,4%). Toliau analizuojant duomenis po Lietuvos rodiklių skliaustuose pateiksime Europos vidurkius (Eur.vid.).

Lietuvoje pacientų, jaunesnių nei 50 m., buvo 12,4 % (Eur.vid. 12,%.), vyresnių nei 70 metų – 17,3 % (Eur.vid. 23,5 %). Pacientų po VAJO - 28,4 % (Eur.vid. 17,7 %), po PTKA – 38 % (Eur.vid. 39,4 %), persirgusių MI – 24,1 % (Eur.vid. 22,6 %). Iki tiriamojo koronarinio įvykio anamnezėje KŠL jau buvo nustatyta 74,9 % pacientų (Eur.vid. 62,4 %). Medicinių įrašų apie rizikos veiksnius guldymo į stacionarą metu Lietuvoje rasta labai mažai: apie rūkymą - tik 34,5 % pacientų (Eur.vid. 86,2 %), apie kūno svorį - 13,7 % (Eur.vid. 66 %), apie liemens apimtį - 1,3 % (Eur.vid. 14 %). Įrašų Lietuvoje hospitalizuojant apie kraujo gliukozę rasta 82,5 % atvejų (Eur.vid. 80 %), sergantiems diabetu HbA1c - 5,1 % atvejų (Eur.vid. 15 %).

Paskyrimų išrašant iš stacionaro analizė parodė, kad Lietuvoje aspirinas arba kitas antitrombocitinis vaistas išrašant paskirtas 97,7 % pacientų (Eur.vid. 95,1 %), BAB - 78,1 % (Eur.vid. 81,8 %), AKFI – 60 % (Eur.vid. 63,8%), ARB – 0,8 % (Eur.vid. 7,1 %), kalcio kanalų blokatoriai - 10,9 % (Eur.vid. 22,3 %), nitratai - 27,3 % (Eur.vid. 34,4 %), diuretikai - 37,2 % (Eur.vid. 30,7 %), statinai (Lietuva paskutinėje vietoje) - 38,1 % (Eur.vid. 79,4 %), antikoagulantai - 3,8 % (Eur.vid. 8,3 %).

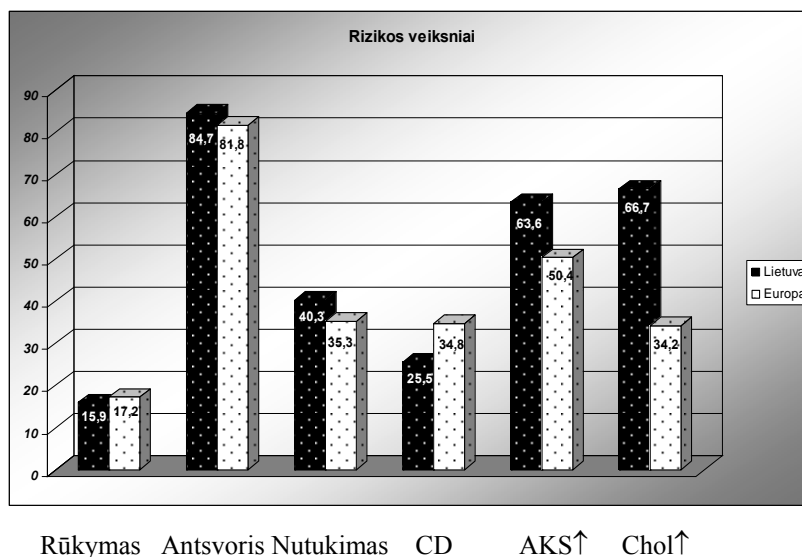
### **Tyrimo B dalis – duomenų, gautų iškvietus pacientus į apklausą, analizė.**

Lietuvoje į apklausą atvyko 509 pacientai iš 531, kurių stacionariniai įrašai buvo peržiūrėti (viso Europoje atvyko 8966). Moterys apklausoje sudarė 22,2 % (Eur.vid. 25,3 %). Nuo tiriamojo ūminio koronarinio įvykio iki apklausos turėjo būti praėję ne mažiau kaip 6 mėn. (Lietuvoje 22,4 % pacientų buvo praėję mažiau nei 1 metai, 31,0 % daugiau nei 2 metai).

Apklausos metu buvo vertinti KŠL sergančių pacientų socioekonominiai veiksniai. Lietuvoje tik 8,5 % pacientų turėjo žemą išsilavinimą, t.y. pradinės mokyklos baigimas ar mažiau (Eur.vid. 25,3 %), 30,7 % – aukštąjį išsilavinimą, t.y. universiteto/koledžo baigimas ar daugiau (Eur.vid. 18,1 %). Į klausimą „Kas jus dabar prižiūri?“ Lietuvos pacientai atsakė: kardiologas – 58 %, šeimos daktaras – 57 %, terapeutas – 10 %, slaugytoja – 0 %, endokrinologas – 3 %, niekas – 2 %. Kai kurie pacientai nurodė ne po vieną specialistą.

Apklausos metu rūkymo dažnis Lietuvoje – 15,9 % (Eur.vid. 17,2 %) (1 pav.). Tirtas ir persistuojančio rūkymo dažnis: iš tų, kurie rūkė ir prieš tiriamąjį ūminį koronarinį įvykį, rūkymą tęsė 52,6 % (Eur.vid. 51,9 %). Lietuvos pacientų vidutinis kūno masės indeksas – 29,3 kg/m<sup>2</sup>, antsvorio dažnis - 84,7 % (Eur.vid. 81,8 %), nutukimo dažnis – 40,3 % (Eur.vid. 35,3 %). Lietuvos vyrų liemens apimtys vidurkis - 100,9 cm, moterų - 96,3 cm. Pilvinio antsvorio dažnis Lietuvoje, kai liemens apimtis vyrams > 94 cm, o moterims > 80 cm – 78 % (Eur.vid. 78 %). Pilvinio nutukimo dažnis, kai liemens apimtis vyrams > 102 cm, o moterims > 88 cm – 51,3 % (Eur.vid. 52,7 %). Vertinant, kokia dalis nutukusių pacientų paskutinį mėnesį stengėsi numesti svorio, Lietuva atsidūrė paskutinėje vietoje – tik 25,4 % pacientų (Eur.vid. 50,9 %). Net 18,2 % nutukusių Lietuvos pacientų niekas niekada nesakė, kad jie turi antsvorio (Eur.vid. 18,9 %).

1 pav. Rizikos veiksnių dažnis ambulatorinės apklausos metu koronarine širdies liga sergantiems pacientams  
(Lietuvos ir bendro Europos šalių vidurkio palyginimas)



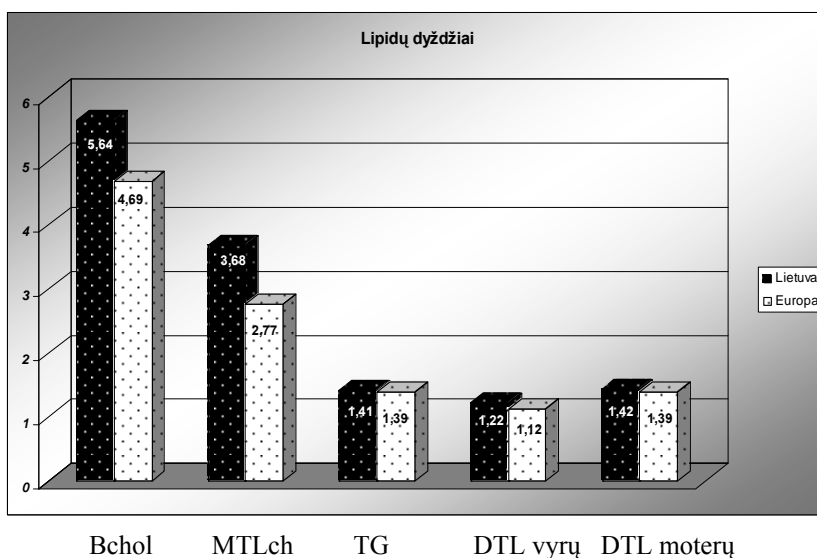
Apklausos metu 16,6 %. Lietuvos pacientų apklausos metu pasisakė sergantys diabetu (Eur.vid. 24,6 %), iš jų 66,3 % buvo gydomi peroraliniais antidiabetiniais vaistais, 31,3 % – insuliniu. Nediagnozuoto diabeto tarp nesergančių diabetu koronarinių ligonių dažnis Lietuvoje, esant alkio gliukozei  $> 7$  mmol/l – 10,9 % (Eur.vid. 14,9 %). Sutrikusi glikemija nevalgius nustatyta 33,8 %. Lietuvos pacientų diagnozuoto ir nediagnozuoto diabeto dažnis – 25,5 %. (Eur.vid. 34,8 %). Sergančiųjų diabetu gera glikemijos kontrolė, kai gliukozė  $< 6,1$  mmol/l pasiekta 13,1 % (Eur.vid. 10,4 %).  $< 7$  mmol/l – 34,4 % (Eur.vid. 26,7 %).

Blogesni buvo ir arterinės hipertenzijos kontrolės duomenys. Apklausos metu Lietuvos pacientų kraujospūdis buvo pats aukščiausias – vidurkis 145,9/86,6 mmHg. Padidėjusio kraujospūdžio  $>140/90$  mmHg dažnis Lietuvoje - 63,6 % (Eur.vid. 50,4 %). Antihipertenzinius vaistus vartojo 77,2 % Lietuvos pacientų (Eur.vid.70,2 %). Pacientų dalis su padidėjusiu kraujospūdžiu arba vartojančių antihipertenzinius vaistus – 88 % (Eur.vid. 82,2 %). Gerai kontroliuojama hipertenzija Lietuvoje – 27,2 % pacientų (Eur.vid. 37,3 %). Nediagnozuotos arterinės hipertenzijos dažnis Lietuvoje - 10,7 % (Eur.vid. 20,0 %).

Blogiausia situacija Lietuvoje lipidų kontrolės srityje. Pagal kai kuriuos rodiklius Lietuva atsidūrė paskutinėse vietose.

Bendras cholesterolis Lietuvos sergančiųjų koronarine širdies liga apklausos metu didžiausias – 5,64 mmol/l (Eur.vid. 4,69 mmol/l), mažo tankio lipoproteinų cholesterolis (MTL-Ch) didžiausias – 3,68 mmol/l (Eur.vid. 2,77 mmol/l), trigliceridai – 1,41 mmol/l (Eur.vid. 1,39 mmol/l), vyrų DTL cholesterolis – 1,22 mmol/l (Eur.vid. 1,12 mmol/l), moterų – 1,42 mmol/l (Eur.vid. 1,28 mmol/l) (2 pav.). Lietuvoje daugiausia pacientų, kurių bendras cholesterolis viršijo 5 mmol/l – net 66,7 % (Eur.vid. 34,2 %), o tų, kurių buvo  $\geq 4,5$  mmol/l – net 81,5 % Eur.(vid. 51,4 %). Lietuvoje daugiausia pacientų, kurių MTL cholesterolis  $\geq 3$  mmol/l – 70,1 % (Eur.vid. 33,8 %), o tų, kurių  $\geq 2,5$  mmol/l - net 84,9 % (Eur.vid. 54,5 %).

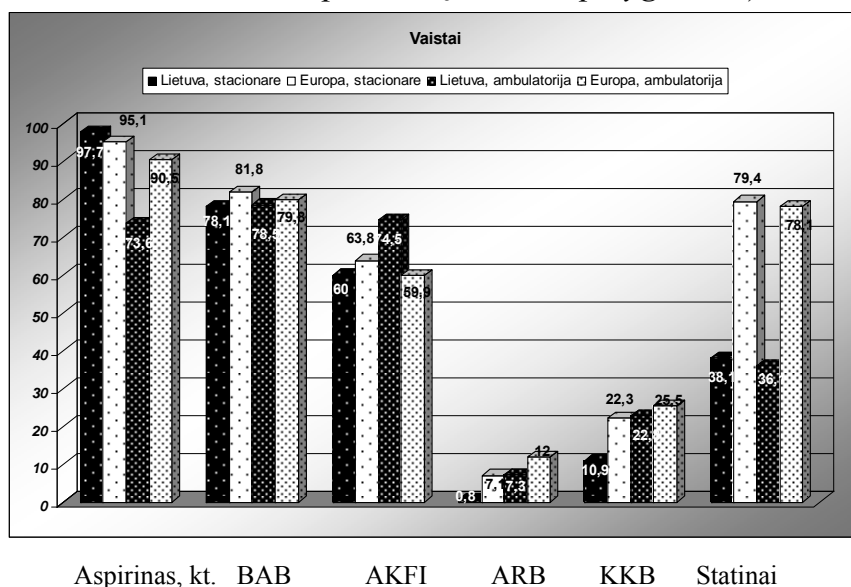
2 pav. Lipidų kontrolės efektyvumas ambulatorinėje grandyje  
(Lietuvos ir bendro Europos šalių vidurkio palyginimas)



Lietuva atsidūrė paskutinėje vietoje iš 22 Europos šalių pagal lipidų kiekį mažinančių vaistų vartojimą – tik 41,6 % sergančiųjų KŠL (Eur.vid. 79,8 %) (3 pav.). Lietuva ir pagal kitą rodiklį buvo blogiausioje vietoje: vartojančiųjų šiuos vaistus tik 42,8 % pasiekė bendro cholesterolio koncentraciją < 5 mmol/l, ir tik 27,3 % - bendro cholesterolio koncentraciją < 4,5 mmol/l - Europos vidurkiai atitinkamai 72,3 % ir 55 %. Lietuva blogiausioje vietoje ir pagal MTL cholesterolio terapinę kontrolę: tik 41,8 % pacientų pasiekia MTL-Ch < 3 mmol/l, ir tik 23,4 % – MTL-Ch < 2,5 mmol/l. Europos vidurkiai atitinkamai 73,3 % ir 51,6 %.

Pagal statinų vartojimą Lietuva net 3 kartus atsilieka nuo pirmaujančių šalių ir 2 kartus nuo Europos vidurkio: tik 36,1 % KŠL sergančių pacientų vartoja statinus (Europos vidurkis – 78,1 %), fibratus – 0,4 % pacientų (Eur.vid. 2,4 %), kitus lipidus mažinančius vaistus – 12,4 % (Eur.vid. 4,8 %).

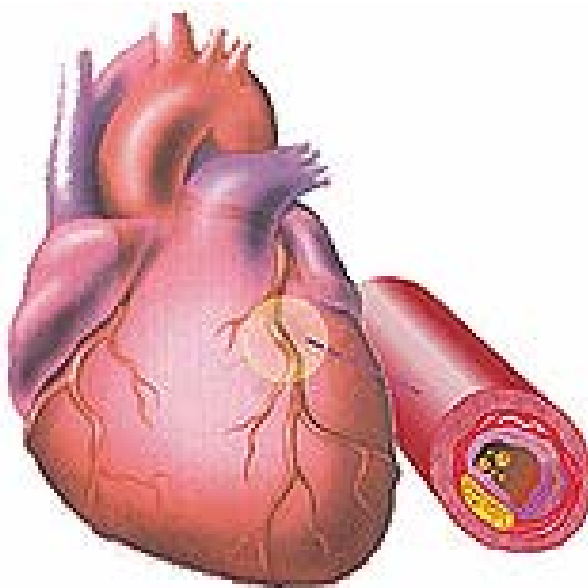
3 pav. Vaistų vartojimas stacionare ir ambulatoriškai  
(Lietuvos ir bendro Europos šalių vidurkio palyginimas)



Kitų vaistų ambulatorinis vartojimas apklausos metu įvairus. Aspiriną ar kitus antitrombotinius vaistus Lietuvoje vartojo blogiausiai – tik 73,6 % pacientų (Eur.vid. 90,5 %). Betablokatorius (BAB) vartojo geriau – 78,5 % (Eur.vid. 79,8 %). AKFI Lietuvoje vartojo labai gerai – net 74,5 % (Eur.vid.59,9 %). Angiotenzino receptorių blokatorius (ARB) – 7,3 % (Eur.vid. 12 %.), KKB – 22,8 % (Eur.vid.24,5 %), metabolinius preparatus – 11,5 % (Eur.vid. 5,9 %), nitratus – 22,3 % (Eur.vid. 28,1 %), antikoaguliantus – 11,1 % (Eur.vid. 5,6 %), diuretikus - 35,5 % (Eur.vid. 30,2 %).

EUROASPIRE III tyrimas parodė, kad nemaža dalis dalyvavusių tyrime Europos šalių KŠL sergančių pacientų nepasiekia gyvensenos, rizikos veiksnių ir terapinių kardiovaskulinės prevencijos tikslų (1 lentelė). Nustatytos labai dideli rizikos veiksnių paplitimo ir kardiovaskulinių vaistų vartojimo skirtumai tarp atskirų šalių. Visoje Europoje yra ženklus potencialas pakelti prevencinės priežiūros standartus ir sumažinti ūminių koronarinių įvykių pasikartojimą ir mirčių dažnį KŠL sergantiems pacientams.

Mes daugeliu rodiklių atsiliekame nuo kitų Europos šalių vidurkių, o kai kurie rodikliai yra labai blogi: koronarine širdies liga sergančiųjų stacionarinėse ligos istorijose labai trūksta duomenų apie pagrindinius rizikos veiksnius – rūkymą, kūno masę, KMI, liemens apimtį ir kitus. Ypatingai ženkliai atsiliekame lipidų kontrolės ir statinų skyrimo srityje, daugeliu rodiklių užimdami pačią blogiausią vietą tarp 22 Europos šalių. Kitų medikamentų skyrimas išrašant iš stacionaro ir ambulatoriškai nėra blogesnis nuo Europos šalių vidurkių. Lietuvoje daugiau nei vidutiniškai pacientų su antsvoriu ir nutukimu, kiek mažiau cukrinio diabeto, tačiau sergančiųjų cukriniu diabetu blogesnė glikemijos kontrolė. Lietuvoje vieni blogiausių kraujospūdžio kontrolės rodiklių, nepaisant nebloggerai išrašomų vaistų. Nustatytų pacientų priežiūros trūkumų šalinimas ir geresnis Jungtinių Europos Draugijų Kardiovaskulinės prevencijos gairių laikymasis galėtų padėti sumažinti aukštus Lietuvos kardiovaskulinio sergamumo ir mirtingumo rodiklius.



1 lentelė. Rizikos veiksnių dažnis ambulatorinės apklausos metu įvairių šalių sergantiesiems koronarine širdies liga

	Rūkantieji %			Viršsvoris%	Nutukimas%	Liemens ap.↑ %	AKS↑%	MTL↑%	DTL↓%	TG↑%	CD anamnez%	Nediagn.CD	CD visi
	Vyrai	Moterys	Bendrai										
Belgija	16.5	6.4	15.0	80.3	25.5	45.5	51.5	44.5	22.5	26.6	18.6	12.8	29.6
Bulgarija	22.5	11.0	19.0	79.2	30.3	50.4	55.2	63.7	45.6	44.5	28.2	27.6	44.6
Kroatija	15.1	13.6	14.7	86.6	37.4	78.0	62.3	49.9	34.1	33.3	20.5	18.4	35.3
Kipras	26.1	8.6	23.8	88.0	38.2	45.9	52.6	48.8	51.2	40.4	30.5	16.8	41.7
Čekijos Respublika	20.9	13.7	19.4	84.1	36.7	55.6	66.0	46.4	31.2	41.2	31.1	17.6	43.9
Suomija	13.9	7.6	11.8	74.3	23.6	40.9	68.4	25.8	27.0	29.2	19.8	7.8	25.8
Prancūzija	22.6	12.7	20.5	77.0	35.7	56.7	55.4	41.4	36.4	39.1	35.0	7.5	40.4
Vokietija	17.2	8.1	15.3	85.8	41.8	52.8	53.7	51.5	27.8	32.1	24.2	14.5	24.4
Graikija	18.5	0.0	16.4	75.2	23.1	42.3	32.2	40.7	48.3	21.1	18.3	30.5	38.8
Vengrija	17.2	15.6	16.6	84.9	47.3	64.6	53.9	55.4	46.8	44.6	43.4	19.2	49.7
Airija	16.2	23.6	17.9	92.4	34.7	47.9	52.2	26.7	32.5	30.6	14.5	7.3	19.5
Italija	13.7	7.7	12.5	78.7	28.2	51.5	62.0	48.1	33.8	28.4	25.5	18.8	39.3
Latvija	29.3	6.7	21.6	80.9	40.7	52.6	58.6	64.0	25.5	38.9	15.5	10.5	23.8
<b>Lietuva</b>	19.2	4.4	15.9	84.7	40.3	51.3	67.0	81.5	26.7	38.0	16.6	10.9	25.5
Lenkija	13.3	15.9	13.8	76.7	24.6	54.0	65.5	31.2	26.1	25.9	20.5	11.6	29.6
Rumūnija	21.8	15.2	19.8	79.2	34.6	51.4	55.4	53.2	31.9	34.8	27.2	15.1	38.6
Rusijos Federacija	10.3	10.5	10.4	85.4	38.6	59.7	56.4	53.2	51.5	40.0	23.7	19.8	38.6
Slovėnija	26.8	8.2	20.1	74.3	28.2	28.2	30.8	76.6	39.8	37.3	10.7	19.8	28.5
Ispanija	10.6	8.9	10.1	83.8	37.8	56.3	58.2	42.1	31.8	34.2	21.6	15.8	33.2
Niderlandai	18.5	9.3	16.1	84.3	38.0	64.0	58.5	46.5	42.7	26.1	33.4	14.9	43.3
Turkija	25.6	12.3	23.1	83.6	35.5	41.2	55.2	48.3	50.2	36.6	27.1	8.5	33.6
Jungtinė Karalystė	22.7	13.1	20.1	75.6	29.4	45.9	47.4	30.9	38.1	22.7	23.8	4.2	25.1



#### **4.1.2. Tradicinių rizikos veiksnių paplitimas tarp sergančiųjų koronarine širdies liga [P1, P16, P27, P42]**

Dalies nuo 1997 m. Prevencinės kardiologijos poskyryje dispanserizuotų pacientų duomenys išanalizuoti publikacijoje P1. Tradicinių rizikos veiksnių svarba, didinant KŠL riziką yra aiškiai įrodyta ir nekelia abejonių, tačiau duomenys apie jų dažnį tarp sergančių KŠL kontroversiški. Šiuo darbu norėjome patikrinti literatūroje dažnai nurodomą hipotezę, kad daugiau nei 50 % pacientų, sergančių koronarine širdies liga, neturi tradicinių rizikos veiksnių. Tuo nukreipiamas dėmesys nuo įrodytų veiksnių susikoncentruojant į naujus netradicinius, dar gerai neįrodytus rizikos veiksnius. Lietuvoje koronarinės širdies ligos sergamumo ir mirtingumo rodikliai stipriai viršija Europos sąjungos šalių rodiklius, todėl viena iš priežasčių galėtų būti didesnis pagrindinių rizikos veiksnių paplitimas, blogesnis jų išaiškinamumas ir kontrolė. Šiame darbe siekta įvertinti 4 svarbiausių tradicinių rizikos veiksnių - rūkymo, cukrinio diabeto, dislipidemijos bei arterinės hipertenzijos - paplitimą tarp Lietuvos pacientų, sergančių koronarine širdies liga.

Tyrimas atliktas retrospektyviai analizuojant 606 pacientų, hospitalizuotų dėl kardiovaskulinių įvykių (stabiliosios ar nestabiliosios krūtinės anginos bei miokardo infarkto) į Vilniaus universitetinę ligoninę Santariškių klinikas (VUL SK) 1997-2005 metais, duomenis.

Iš 606 pacientų 174 (28,7 %) buvo moterys, 432 (71,3 %) – vyrai (1 lentelė). Pacientų amžiaus vidurkis –  $59,42 \pm 10,01$ . Dėl pirmo kardiovaskulinio įvykio hospitalizuota 313 (51,7 %) pacientų, dėl pakartotinio kardiovaskulinio įvykio - 293 (48,3 %); cukriniu diabetu (CD) jau sirgo arba jis naujai diagnozuotas 78 (12,9 %) pacientams, arterinė hipertenzija (AH) - 289 (47,7 %), rūkymas - 146 (24,1 %), padidėjusi MTL cholesterolio koncentracija nustatyta 498 (82,2 %) pacientams, padidėjusi bendro cholesterolio koncentracija - 482 (79,5 %), sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija - 130 (21,5 %), ir padidėjusi TG koncentracija - 274 (45,2 %) (2 lentelė).

Miokardo infarkto ir krūtinės anginos (stabilios bei nestabilios) grupėse nesiskyrė cukrinio diabeto (atitinkamai 12,4 vs 13,6 %,  $p = 0,671$ ) ir dislipidemijos (89,6 vs 90,9 %;  $P = 0,614$ ) dažnis. Dažniau rūkė miokardo infarktu nei stabilia ar nestabilia krūtinės angina sergantys pacientai (27,5 vs 18,2 %,  $p = 0,01$ ). Arterinė hipertenzija dažniau nustatyta pacientams, sergantiems stabilia ir nestabilia krūtinės angina nei miokardo infarktu (atitinkamai 55,0 vs 43,5 %,  $p = 0,007$ ). Suskirsčius pacientus pagal rizikos veiksnių (arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, rūkymas, dislipidemija) skaičių (0, 1, 2, 3 arba 4 rizikos veiksniai), nustatyta, kad tik 2 % pacientų neturėjo nei vieno rizikos veiksnio. Antra vertus, tik 1,2 % pacientų turėjo visus keturis rizikos veiksnius. Visose pacientų amžiaus grupėse tik nedidelė pacientų dalis neturėjo nei vieno rizikos veiksnio; daugiausiai tokių buvo vyriausio amžiaus grupėje (> 65 metai). Jaunesnių pacientų grupėje (< 55 metų) tik 2,3% neturėjo nei vieno tradicinio rizikos veiksnio, o 2 ir daugiau rizikos veiksnius turėjo net 66,5 % pacientų, sergančių KŠL, 3 – 4 rizikos veiksniai nustatyti 24,6 % pacientų. Vyresnio amžiaus (> 65 metai) pacientai sudarė 33 % tirtųjų. Vyresniame amžiuje (> 65 metai) nei vieno rizikos veiksnio neturėjo 3,5 % pacientų, 2 ir daugiau rizikos veiksnius turėjo 50,8 %.

Tyrėme ir rizikos veiksnių paplitimo skirtumus vyrų ir moterų grupėse. Moterų amžiaus vidurkis įvykio metu buvo  $62,71 \pm 9,95$ , vyrų –  $58,10 \pm 9,73$  ( $p < 0,001$ ). Visose amžiaus grupėse dažniau rūkė vyrai nei moterys, 55 – 65 metų moterys statistiškai patikimai dažniau nei vyrai sirgo CD ( $p = 0,016$ ). Moterims virš 65 metų dažniau nei vyrams nustatyta arterinė hipertenzija. Lyginant kitų rizikos veiksnių

paplitimą statistiškai patikimo skirtumo tarp vyrų ir moterų nestebėta. Bendras rizikos veiksnių skaičius tarp moterų ir vyrų taip pat nesiskyrė.

2 lentelė. Tirtos populiacijos charakteristikos\*.

	Skaičius (dalis %.)
Vyrai	432 (71,3)
Moterys	174 (28,7)
Amžius < 55	215 (35,5)
Amžius 55-65	191 (31,5)
Amžius > 65	200 (33,0)
Pakartotinis įvykis	293 (48,3)
Cukrinis diabetas	78 (12,9)
Arterinė hipertenzija	289 (47,7)
Dislipidemija	546 (90,1)
Rūkymas	146 (24,1)
Stabili krūtinės angina	59 (9,7)
VAJO, atlikta prieš pagrindinį įvykį	25 (4,1)
VAJO, atliktas po pagrindinio įvykio	22 (3,6)
Insultas	21 (3,5)
Perkutaninė koronarinė intervencija	459 (75,7)
Miokardo infarktas	386 (63,7)
Nestabili krūtinės angina	161 (26,6)

\* – pateikiama nuo bendro tirtųjų skaičiaus. VAJO – aortos vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacija.

Pritaikius tikėtinumų santykio testą, gauta, kad yra priklausomybė tarp amžiaus ir rizikos veiksnių skaičiaus ( $p < 0,001$ ); atlikus porinius palyginimus z testo pagalba, gauta, kad amžiaus grupė 65+ statistiškai reikšmingai skiriasi nuo kitų dviejų amžiaus grupių vieno rizikos veiksnio dažniu ( $p < 0,05$ ); taip pat gauta, kad amžiaus grupės <55 ir 65+ statistiškai reikšmingai skiriasi trijų rizikos veiksnių dažniu ( $p < 0,05$ ). Daugiau skirtumų neužfiksuota (3 lentelė).

3 lentelė. Atskirų rizikos veiksnių paplitimas (%), priklausomai nuo amžiaus ir lyties (palyginimai pateikiami atskirose amžiaus grupėse tarp vyrų ir moterų).

	Amžius								
	<55			55-65			65+		
Rizikos veiksniai	Vyrai (n=172)	Moterys (n=43)	P reikšmė	Vyrai (n=144)	Moterys (n=47)	P reikšmė	Vyrai (n=116)	Moterys (n=84)	P reikšmė
Hipertenzija	51,2	51,2	1,000	46,5	55,3	0,295	36,2	52,4	0,023
Diabetas	10,5	18,6	0,143	9,7	23,4	0,016	11,2	16,7	0,265
Dislipidemija	95,3	90,7	0,264	88,9	91,5	0,606	93,1	97,6	0,131
Rūkymas	41,3	11,6	<0,001	31,9	14,9	0,023	12,1	3,6	0,033

Atlikę tyrimą, galėjome daryti išvadą, kad Lietuvoje svarbiausių tradicinių rizikos veiksnių paplitimas tarp sergančiųjų KŠL yra didesnis, nei nurodoma literatūroje. Mūsų tyrime net 98 % pacientų, sergančių koronarine širdies liga, turėjo bent vieną iš 4 tradicinių rizikos veiksnių, o 61,1 proc. turėjo 2 ir daugiau rizikos veiksnius. Ypač dažnai tradiciniai rizikos veiksniai nustatomi jaunesnio amžiaus pacientams (< 55 metų). Jaunesnių pacientų grupėje (< 55 metų) tik 2,3 % neturėjo nei vieno tradicinio rizikos veiksnio, o 2 ir daugiau rizikos veiksnius turėjo net 66,5 % tokio amžiaus pacientų. Vyresni nei 65 metai pacientai dažnai turi 1 rizikos veiksnį (48 %). Arterine hipertenzija sirgo 47,7 % pacientų, cukriniu diabetu – 12,9 %, rūkė – 24,1 %, dislipidemijos dažnis siekė 90,1 %. Bendras rizikos veiksnių skaičius ženkliau nesiskyrė tarp vyrų ir moterų, išskyrus rūkymą: vyrai dažniau nei moterys rūkė (3 lentelė).

Duomenys dar kartą patvirtina, kad norint sumažinti koronarinės širdies ligos epidemiją Lietuvoje visų pirma svarbiausia laiku išaiškinti ir koreguoti labai paplitusius 4 svarbiausius tradicinius rizikos veiksnius.

#### 4.1.3. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių įtakos aterosklerozės progresavimui vainikinėse arterijose tyrimas [P7, P28, P33, P41, P47]

Tyrimo tikslas buvo įvertinti tradicinių ir naujųjų serumo žymenų svarbą aterosklerozės progresavimui pacientams, sergantiems vienos vainikinės arterijos liga.

Analizuoti 109 pacientai, 1999-2002 m. gydyti Vilniaus Universiteto ligoninės Santariškių širdies ligų klinikos kardiologijos ir angiologijos centro stacionaro skyriuose, sergantys koronarine širdies liga, kuriems pirmosios koronarografijos metu nustatyti pakitimai vienoje vainikinėje arterijoje ir atlikta stenozuotos vainikinės arterijos perkutaninė koronarų intervencija (PKI) [P7]. Tiriamųjų grupę sudarė 84 (77,1%) vyrai ir 25 (22,9%) moterys. Vidutinis tirtų pacientų amžiaus vidurkis 57,9±10,7 metų. Vyrų amžiaus vidurkis 57,6±10,9, moterų – 59,2±9,7 metai. Į tyrimą įtraukti tik tie pacientai,

kuriems pirmosios koronarografijos metu buvo rasti pakitimai tik vienoje vainikinėje arterijoje: stenozė didesnė nei 75%. Visiems 109 pacientams buvo atlikta stenozuotos vainikinės arterijos perkutaninė koronarų intervencija. Iš jų 20 (18,3%) pacientų implantuoti stentai. Kitiems atlikta perkutaninė vainikinių arterijų angioplastika. Kitose vainikinėse arterijose buvo ne daugiau kaip viena, mažesnė nei 50% stenozė arba ne daugiau kaip dvi aterosklerozinės plokštelės. Net 98,2% (n=107) tiriamojo kontingento sudarė pacientai, sergantys naujai išaiškinta KŠL. Dauguma pacientų – 89 (81,6%) stacionare gydyti dėl nestabilios koronarinės širdies ligos. Pirmoji koronarografija 67 (61,5%) pacientams atlikta dėl ūminio miokardo infarkto (MI) (42 pacientams iš 109 (38,5%) dėl MI su Q, 25 pacientams iš 109 (22,9%) dėl MI be Q), 22 (20,2%) pacientams - dėl nestabilios krūtinės anginos (NKA), 20 pacientų (18,3%) – dėl III-os klasės stabilios įtampos krūtinės anginos (SKA).

Laboratoriniai žymenys, tokie kaip kraujo lipidai, gliukozė, homocisteinas, fibrinogenas, C-reaktyvusis baltymas, lipoproteinas (a) (Lp(a)) ir apolipoproteinas B (ApoB) buvo įvertinti visiems pacientams (4 lentelė).

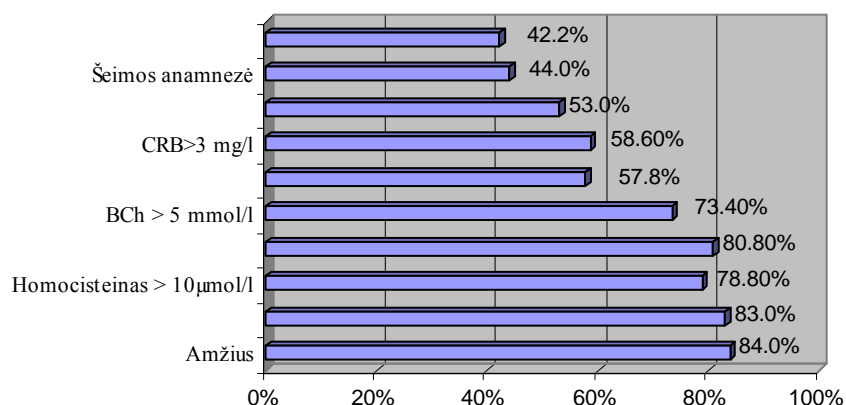
4 lentelė. Pageidautinos laboratorinių rodiklių reikšmės ir tirtų pacientų skaičius (%), turėjusių pakitusius kraujo rodiklius

Laboratorinis rodiklis	N (%)	Pageidautina reikšmė (mmol/l)	Pacientų skaičius (%), kuriems nustatyti pakitę laboratoriniai rodikliai
BCh (mmol/l)	109	< 5,0	80 (73,4%)/109
MTL Ch (mmol/l)	104	< 3,0	84 (80,8%)/104
DTL Ch (mmol/l)	104	> 1,0	34 (32,7%)/104
TG (mmol/l)	109	< 2,0	36 (33%)/109
Fibrinogenas (g/l)	109	2,0 – 4,0	36 (33%)/109
Homocisteinas (μmol/l)	104	< 10,0	82 (78,8%)/104
Lp (a) (g/l)	103	< 0,3	32 (29,4%)
Apo B (g/l)	80	vyrams 0,7-1,6	6 (7,5%)
	22	moterims 0,6-1,5	5 (22,7)
	102		11 (10,8%)
CRB (mg/l)	82	< 3,0	48 (58,6%)
Gliukozė (mmol/l)	104	< 6,4	24 (23,1%)

Pakartotina koronarografija atlikta 86 pacientams (78,9%) praėjus  $12.1 \pm 5.8$  mėnesio. Pagal pakartotinos koronarografijos rezultatus pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: tuos, kuriems aterosklerozė vainikinėse arterijose progresavo, t.y. toje pačioje arba kitoje vainikinėje arterijoje susiformavo naujos stenozės arba naujos aterosklerozinės plokštelės (n = 40) ir tuos, kuriems aterosklerozė neprogresavo, t.y. antrosios koronarografijos metu nebuvo pastebėta naujų stenozių arba aterosklerozinių plokštelių (n = 46). Palyginus šias dvi pacientų grupes buvo įvertinta rizikos veiksnių įtaka aterosklerozės progresavimui vainikinėse arterijose.

Išrinkome 10 dažniausiai pasitaikančių rizikos veiksnių ir laboratorinių rodiklių, būdingiausių pacientų grupei, sergančiai vienos vainikinės arterijos liga (4 pav.).

4 pav. Tirtųjų pacientų grupėje dažniausiai pasitaikantys rizikos veiksniai



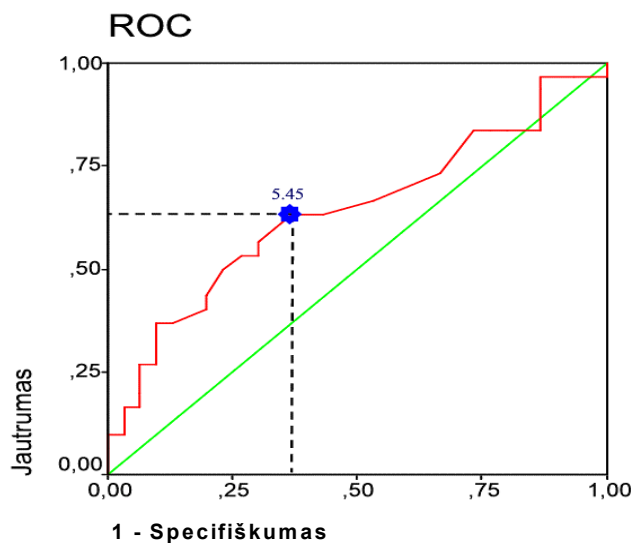
Atlikę šį tyrimą galėjome daryti išvadą, kad pacientams, sergantiems koronarine širdies liga ir turintiems pakitimų vienoje vainikinėje arterijoje, nustatyti šie dažniausiai pasitaikantys rizikos veiksniai: amžius (vyrams daugiau 45 metų, moterims daugiau 55 metų), arterinis kraujo spaudimas didesnis nei 140/90 mmHg, homocisteino koncentracija didesnė nei 10 μmol/l, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija didesnė nei 3 mmol/l, bendrojo cholesterolio koncentracija didesnė nei 5 mmol/l, kairiojo skilvelio hipertrofija, C reaktyvaus baltymo koncentracija didesnė nei 3 mg/l, antsvoris, ankstyva koronarinė širdies liga šeimos anamnezėje ir rūkymas.

Be to, rizikos veiksniams pagal ROC kreives skaičiavome slenkstinį tašką. Pavyzdžiui, pagal ROC kreivių pagalba nustatytą gliukozės tašką – 5,45 mmol/l pacientai buvo suskirstyti į grupes: I – pacientai, kurių gliukozės koncentracija didesnė nei 5,45 mmol/l, II – pacientai, kurių gliukozės koncentracija mažesnė nei 5,45 mmol/l.

Pagal šias grupes sudaryti logistinės regresijos modeliai pacientų grupėms su skirtingomis gliukozės koncentracijomis. Gauta, kad pacientų grupėje su gliukozės koncentracija > 5,45 mmol/l, aterosklerozės išplitimo rizika statistiškai patikimai padidėjo 2,5 karto. Pagal ROC kreives aterosklerozės rizika buvo apskaičiuota ir kitiems rizikos rodikliams.

Mūsų duomenimis, aterosklerozės progresavimą vainikinėse arterijose pacientams, turintiems pakitimų vienoje vainikinėje arterijoje, leidžia numatyti (pagal ROC kreivių slenkstinius taškus): arterinis kraujo spaudimas > 140/80 mmHg; homocisteino koncentracija kraujyje > 12,6 μmol/l; gliukozės koncentracija kraujyje > 5,45 mmol/l (Pav.5); mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija kraujyje > 3,0 mmol/l; bendrojo cholesterolio ir didelio tankio lipoproteinų cholesterolio santykis > 4,49; mažo tankio lipoproteinų ir didelio tankio lipoproteinų cholesterolio santykis > 3,27; Lp (a) kiekis > 0,2 g/l.

5 pav. ROC kreivė, nurodanti slenkstinę gliukozės tašką - 5,45 mmol/l



#### 4.1.4. Metabolinio sindromo komponentų ir insulino rezistentiškumo rodiklių tyrimas [P11, P34, P36]

Darbo tikslas buvo išanalizuoti, kurie iš metabolinio sindromo komponentų yra esminiai, o kurie kardiovaskuliniai rizikos veiksniai yra lydintys, juos vertinant pagal santykį su insulino rezistentiškumo rodikliais [P11].

Ištirti 127 asmenys (64% vyrų ir 36% moterų,  $49.8 \pm 9.4$  metų amžiaus), kuriems buvo įtariamas metabolinis sindromas (MS). Visiems pacientams buvo detaliam įvertinti kardiovaskuliniai rizikos veiksniai, tarp jų ir serumo lipidų profilis bei gliukozės tolerancijos testas (GTT). Serumo insulinas buvo matuojamas prieš GTT ir 120 minučių po gliukozės išgėrimo. Buvo paskaičiuoti insulino rezistentiškumo indeksai HOMAIR ir ISI.

Metabolinis sindromas pagal Nacionalinės cholesterolio mokymo programos Suaugusių gydymo gaires (NCEP ATP III) buvo diagnozuotas 55 pacientams (43%). Dauguma pacientų ( $n = 113$ ; 89%) turėjo centrinį nutukimą pagal Tarptautinės Diabeto Federacijos (IDF) kriterijus. Pagal IDF kriterijus metabolinis sindromas buvo nustatytas daugiau nei pusei pacientų ( $n = 83$ ; 65%). Naujai diagnozuotas diabetas, sutrikusi gliukozės tolerancija arba sutrikusi glikemija nevalgius nustatyta 84 pacientams (66%). Normalią alkio gliukozę ( $<5.6$  mmol/l) turėjo 39% pacientų su sutrikusia gliukozės tolerancija ( $n = 9$  iš of 23). Tipinė metaboliniam sindromui dislipidemija pagal IDF kriterijus buvo nustatyta 70 pacientų (55%). Bet kokio tipo dislipidemija rasta 91 pacientui (72%).

Insulino rezistentiškumo indeksai (HOMAIR ir ISI) koreliavo su kūno masės indeksu, taip pat ir su alkio ir GTT glikemija. Nenustatytas ryšys tarp insulino rezistentiškumo indeksų ir arterinės hipertenzijos buvimo. Koreliacijos tarp insulino rezistentiškumo indeksų (HOMAIR, ISI) ir serumo lipidų profilio taip pat nebuvo nustatyta.

Centrinis nutukimas ir bet kokio tipo glikemijos sutrikimai mūsų tyrimo duomenimis yra esminiai metabolinio sindromo komponentai. Liemens apimtis kaip centrinio nutukimo žymuo ženkliai koreliuoja su insulino rezistentiškumo indeksais.

Gliukozės tolerancijos testas, atliktas po alkio gliukozės įvertinimo, duoda papildomos vertės atrenkant pacientus su glikemijos sutrikimais.

#### **4.1.5. Uždegiminių kardiovaskulinių rizikos veiksnių tyrimas [P29]**

Tyrimo tikslas buvo įvertinti laboratorinių uždegiminių žymenų sąsajas su kitais kardiovaskulinės rizikos veiksniais ir koronarinės širdies ligos išraiškomis. Tiriamieji buvo pacientai, hospitalizuoti Vilniaus Universiteto ligoninėje Santariškių klinikos dėl koronarinės širdies ligos. Viso ištirti 73 pacientai: 62 vyrai ir 11 moterų,  $60 \pm 8,6$  m. amžiaus; 24 pacientai gydyti dėl MI be Q bangos, 24 – dėl nestabilios krūtinės anginos, 25 – dėl stabiliosios krūtinės anginos. Visiems atlikta koronaroangiografija. Taip pat ištirta 20 sveikų kontrolinių asmenų ( $35 \pm 11,4$  metų amžiaus). Biocheminė analizė atlikta praėjus 6 val. po hospitalizacijos. Ištirtos tirpios adhezijos molekulės sICAM, sVCAM-1, periferinio kraujo leukocitų paviršiaus adhezijos molekulės CD11b ir CD54, citokinai: tumoro nekrozės faktoriaus- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ir interleukinas-6 (IL-6).

Svarbiausi statistiškai reikšmingi ( $p < 0,05$ ) radiniai buvo šie: 1) sICAM-1 ir sVCAM-1 koncentracijos buvo didesnės ūminio koronarinio sindromo grupėje lyginant su normaliomis sveikų asmenų reikšmėmis; 2) pacientams su ūminiais koronariniiais sindromais buvo nustatytas CD11b ir CD 54 padidėjimas monocitų paviršiuje lyginant su stabiliąja krūtinės angina sergančiais ir kontroliniais asmenimis; 3) nustatyta koreliacija tarp TNF- $\alpha$  ir sVCAM-1 ( $R=0,4$ ) ir sICAM-1 ( $R=0,3$ ); 4) analizuojant sąryšį tarp adhezijos molekulių ir kardiovaskulinių rizikos veiksnių nustatyta, kad rūkymas ir nutukimas turėjo poveikį sICAM-1 koncentracijai. Vidutinė sICAM-1 koncentracija buvo didesnė rūkantiems ir nutukusiems. Padidėjusi CD 54 ir CD11b ekspresija monocitų paviršiuje buvo susijusi su hipertenzija. Deja, šeiminė KŠL anamnezė ir pacientų amžius neturėjo reikšmingo poveikio adhezijos molekulėms ir jų ekspresijai. Rezultatai rodo, kad ištirti imunologiniai faktoriai gali būti aterosklerozės ir koronarinės širdies ligos išreikštumo žymenimis.

#### **4.2. Žmogaus genomo įvairovės ypatumų nulemtų aterosklerozės patogenezės mechanizmų tyrimai**

##### **Apolipoproteino E, kepenų lipazės genų ir jų alelinių variantų asociacija su paveldimu polinkiu sirgti ateroskleroze [P12]**

Nemažėjant kardiovaskuliniams sergamumo ir mirtingumo rodikliams didėja poreikis suprasti šios ligos ne tik klinikinius aspektus, bet ir genetines priežastis. Dabartiniai atradimai rodo, jog ši liga gali būti paveldima (padidėja rizika, jei serga tėvai), ji tiesiogiai siejama su lipidų metabolizmo sutrikimais. Šio tyrimo tikslas buvo nustatyti genų, galbūt lemiančių lipidų koncentraciją kraujyje, asociaciją su ateroskleroze Lietuvos pacientų grupėje. VUL SK kardiologijos ir angiologijos centre atrinkti pacientai buvo konsultuojami ir tiriami Medicininės genetikos centre. Tyrimui pasirinkti *apolipoproteino E (APOE)* ir *kepenų lipazės (LIPC)* genai bei jų aleliniai variantai. Į tyrimą įtrauktų asmenų genotipai pagal pasirinktus vieno nukleotido polimorfizmus (VNP) buvo nustatomi skaldant restrikcijos endonukleazėmis.

Asociacijai nustatyti atrinkti asmenys, kurie būdami jauni arba vidutinio amžiaus susirgo vainikinių arterijų liga, ir jų šeimos nariai. Darbe buvo ištirtos 65 šeimos (iš viso

233 asmenys). Jis sudarė pacientas, kuriam praeityje buvo diagnozuotas ūminis koronarinis sindromas, ir jo šeimos nariai - abu tėvai arba vienas iš tėvų bei sergantieji ir sveikieji paciento sibsai (broliai ir/arba seserys). Pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai: asmenys aterosklerozinės kilmės ūminiu koronariniu sindromu pirmą kartą gyvenime susirgo būdami jauno ir vidutinio amžiaus (vyrai - iki 55 metų, moterys - iki 65 metų). Pacientams aterosklerozinės kilmės ūminį koronarinį sindromą patvirtino VUL SK Kardiologijos ir angiologijos centro darbuotojai, atlikę įvairius instrumentinius tyrimus (elektrokardiogramą, vainikinių arterijų pakitimus patvirtinančią diagnostinę koronarografiją). Pacientai ir jų šeimos nariai sutiko dalyvauti tyrime ir pasirašė sutikimo formą. Tarp 65 į tyrimą įtrauktų šeimų buvo 21 tėvų ir vaiko triada. Likusias šeimas sudarė probandas, vienas iš tėvų ir vienas ar daugiau sveikų ir/arba sergančių sibsų (brolių arba seserų). Buvo nustatyti 65 šeimų 233 asmenų genotipai (iš jų 65 probandai ir 84 tėvai) pagal du *APOE* geno žymenis bei 211 asmenų genotipai pagal *LIPC* geno žymenį (58 probandai ir 79 tėvai).

Paaikėjo, kad pasirinkti VNP yra polimorfiški, o genotipų dažnių nukrypimai nuo Hardžio ir Vainbergo dėsnio nereikšmingi ( $p > 0,05$ ). Tarp *APOE* geno tirtų VNP sankibos nepusiausvyra nenustatyta ( $D'=0$ ). Asociacijos analizė buvo atlikta nepusiausviro perdavimo testu (TDT). Tirtų VNP alelinių variantų asociacija su polinkiu sirgti ateroskleroze nenustatyta ( $p > 0,05$ ).

Apolipoproteino E, kepenų lipazės genų ir jų alelinių variantų statistiškai reikšingos asociacijos su paveldimu polinkiu sirgti ateroskleroze nenustatyta.

*Išvada:* dėl mažos tiriamosios grupės tirtų *APOE* ir *LIPC* genų žymenų asociacijos su polinkiu sirgti ateroskleroze atmesti negalima. Būtinai tolesni tyrimai įtraukiant daugiau šeimų.

### **Paraoksonazės1 (PON1) ir interleukino-6 (IL-6) genų genetinių žymenų asociacija su paveldimu polinkiu sirgti ateroskleroze [P13]**

Vystantis aterosklerozei dėl sudėtinių paveldimų ir aplinkos veiksnių derinių pažeidžiamos kraujagyslių sienelės, jose kyla uždegiminės reakcijos, dėl to susidaro aterosklerozinės plokštelės. Nustatyta daug genų kandidatų, kurių tam tikros genetinės variacijos gali lemti didesnę ar mažesnę polinkį sirgti ateroskleroze. Šiame darbe buvo tirti paraoksonazės (*PON1*) ir interleukino-6 (*IL-6*) genai, kurių genetinės variacijos daro įtaką *PON1* ir *IL-6* genų produktų fiziologinėms savybėms ir tiesiogiai arba per tarpinius veiksnius dalyvauja aterogenezėje. Asociacijos analizei buvo parinkti du *PON1* geno baltymą koduojančios srities nesinoniminiai vieno nukleotido polimorfizmai (VNP) bei vienas *IL-6* geno promotoriaus srities VNP.

Į tyrimą buvo įtrauktos 67 pacientų šeimos, iš viso 236 asmenys, iš kurių 88 ligoniai, sergantys ateroskleroze. Tiriamųjų grupę sudarė šeimos, kuriose vienam ar keliems šeimos nariams praeityje buvo diagnozuotas ūminis koronarinis sindromas. Įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo šie: 1) į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kurie aterosklerozinės kilmės ūminiu koronariniu sindromu pirmą kartą gyvenime susirgo būdami jauno ir vidutinio amžiaus (vyrai - iki 55 metų, moterys - iki 65 metų). Aterosklerozinės kilmės ūminį koronarinį sindromą pacientams patvirtino Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centro darbuotojai, atlikę įvairius instrumentinius tyrimus (elektrokardiogramą, vainikinių arterijų aterosklerozę patvirtinančią diagnostinę koronarografiją); 2) į tyrimą buvo



įtraukiami tiriamųjų pacientų šeimos nariai: a) abu paciento tėvai; b) jei gyvas ir sutinka dalyvauti tik vienas iš tėvų, įtraukiami sergantieji ir sveiki paciento sibsai (broliai arba seserys). Pacientai ir jų šeimos nariai sutiko dalyvauti tyrime ir pasirašė sutikimo formą. Į tyrimą iš viso buvo įtrauktos 65 šeimos, tarp kurių buvo 21 tėvų ir vaiko triada. Likusias šeimas sudarė probandas, vienas iš tėvų ir vienas ar daugiau sveiki ir/arba sergantys sibsai (broliai arba seserys). Į tyrimą įtrauktų asmenų genotipai pagal pasirinktus VNP buvo nustatomi skaldant restrikcijos endonukleazėmis.

Paaiškėjo, kad pasirinkti VNP yra polimorfiški, o genotipų dažnių nukrypimai nuo Hardžio ir Vainbergo dėsnio nereikšmingi ( $p > 0,05$ ). Tarp *PONI* geno tirtų VNP nustatyta statistiškai nereikšminga sankibos nepusiausvyra ( $D' = 0,95$ ;  $r^2 = 0,16$ ). Asociacijos analizė buvo atlikta nepusiausviro perdavimo testu (TDT). Tirtų VNP alelinių variantų asociacija su polinkiu sirgti ateroskleroze nustatyta nebuvo ( $p > 0,05$ ).

Gauta, kad dėl mažos tiriamosios grupės tirtų *PONI* ir *IL-6* genų žymenų asociacijos su polinkiu sirgti ateroskleroze atmesti negalima. Būtinai tolesni tyrimai įtraukiant daugiau šeimų.

### **4.3. Aterosklerozės progresavimą slopinančių kardiovaskulinių medikamentų poveikio tyrimai [P19, P23, P37, P49]**

#### **4.3.1 Kalcio kanalų blokatorių poveikio arterijoms tyrimai [P10, P5, P37]**

Literatūros duomenimis pacientų, kuriems nustatytas vainikinių arterijų vazospazmas, endotelio funkcija vainikinėse arterijose ir žasto arterijoje būna pablogėjusi [P10, P5]. Manoma, kad kalcio kanalų blokatoriai gali pagerinti nuo endotelio priklausančią vazodilataciją. Pagrindinis darbo tikslas buvo įvertinti, ar gydymas dihidropiridiniu kalcio kanalų blokatoriumi lerkanidipinu gali pagerinti nuo endotelio priklausančią vazodilataciją pacientams su įrodytu vainikinių arterijų vazospazmu. Kitas darbo tikslas buvo įvertinti, ar endotelio funkcijos pagerėjimas gali tokiems pacientams sumažinti krūtinės anginos priepuolių.

Ištirti 63 pacientai, kuriems angiografiškai įrodytas vainikinių arterijų vazospazmas. Šalia standartinio gydymo šešiams mėnesiams jiems buvo paskirtas lerkanidipinas. Krūvio mėginys, tėkmės sąlygota dilatacija (TSD) žasto arterijoje, kraujo tyrimai, krūtinės anginos sunkumo vertinimas (pagal Seattle anginos klausimyną) buvo atlikti prieš gydymą ir po 6 mėnesių.

Nustatyta, kad po 24 savaičių gydymo lerkanidipinu ženkliai pagerėjo TSD (endotelio funkcija žasto arterijoje) lyginant su pradine TSD ( $p = 0.0004$ ). Taip pat buvo gautas ženklus krūtinės anginos charakteristikų pagerėjimas ( $p = 0.0001$ ).

Atliktas tyrimas parodė, kad šešių mėnesių gydymas kalcio kanalų blokatoriumi lerkanidipinu pagerina tėkmės sąlygotą dilataciją žasto arterijoje pacientams su įrodytu vainikinių arterijų vazospazmu bei krūtinės anginos charakteristikas.

#### **4.3.2 Hidroksimetilgliutaril KoenzimoA reduktazės inhibitorių poveikio tyrimai [P17, P19, P22, P23, P24, P26, P32, P37, P48]**

Šiuose tyrimai buvo apibendrinta pirmoji statinų taikymo patirtis Lietuvoje ankstyvajame periode, kol nebuvo daugumos didžiųjų tarptautinių klinikinių tyrimų.

## **Mažų atorvastatino dozių poveikio tyrimas sergantiems koronarine širdies liga [P24]**

Darbo tikslas - įvertinti mažų atorvastatino dozių (10 mg/d.) poveikį lipidogramos parametrams ligoniams, sergantiems koronarine širdies liga (KŠL) ir turinčiais lipidų apykaitos sutrikimų [P24]. Vertinimo aspektai - lipidų koncentracijos kraujo plazmoje normalizavimosi laipsnis, šio poveikio pasireiškimo laikas, t.y. minimalių dozių veikimo greitis, poveikio stabilumas toliau tęsiant gydymą, o taip pat ir šalutinių vaisto reiškinių analizė.

Straipsnyje pateikiami tyrimo duomenys apie antrosios kartos hidroksimetilgliutarilkoenzimo-A reduktazės inhibitoriaus (statinų grupės preparato) atorvastatino taikymą nedidelėmis dozėmis (10 mg) ligoniams, sergantiems išemine širdies liga ir dislipidemija. Buvo tirta ir stebėta 40 ligonių. Visi pacientai 8-12 savaičių vartojo 10 mg atorvastatino. Kraujo lipidų kontrolė buvo atliekama po 4-6 ir po 8-12 savaičių gydymo. Vaisto efektyvumas buvo apskaičiuojamas nuo pradinio (prieš pradedant gydymą) lipidų kiekio kraujyje. Skiriama 10 mg atorvastatino dozė jau po 4-6 savaičių statistiškai patikimai sumažino bendrąjį cholesterolį (BCh) 28 %, mažo tankio lipoproteinų cholesterolį (MTL-Ch) 33 % ir trigliceridus (TG) 31 %. Po 8-12 savaičių gydymo lipidogramos parametrai šiems pacientams statistiškai patikimai nekito, palyginus su 4-6 savaičių gydymo poveikiu, išskyrus didelio tankio lipoproteinų cholesterolį (DTL-Ch), kuris nors ir nežymiai, bet statistiškai patikimai padidėjo tik po 8-12 savaičių gydymo. Gydant mažomis atorvastatino dozėmis, nepastebėta jokių šalutinių vaisto poveikių.

Šie rezultatai parodė, kad net mažos atorvastatino dozės pradeda veikti jau po kelių savaičių nuo gydymo pradžios ir veikia ne tik BCh, MTL-Ch, bet ir trigliceridus, o, ilgiau vartojant, gaunamas teigiamas poveikis į DTL-Ch.

## **Simvastatino, lovastatino ir atorvastatino efektyvumo ir saugumo palyginimas koronarine širdies liga sergantiems pacientams [P32]**

Tyrimo tikslas buvo palyginti trijų HMG-KoA reduktazės inhibitorių (statinų) poveikį kraujo lipidams ir jų saugumą [P32].

Ištirta 119 pacientų, sergančių koronarine širdies liga ir dislipidemija, 35-80 metų amžiaus, 37 % vyrų ir 63 % moterų. Pacientų įtraukimas vykdytas pagal griežtus įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijus, atsižvelgiant į inkstų ir kepenų funkciją, lydinčias ligas. Iki vaistų skyrimo pacientai 6 sav. turėjo laikytis griežtos dietos. Po dietinio periodo paskirtas vienas iš trijų lipidų kiekį mažinančių medikamentų: atorvastatinas (Sortis) 10 mg – 40 pacientų, simvastatinas (Vasilip) 20 mg – 40 pacientų, arba lovastatinas (Holetar) 20 mg - 39 pacientai. Aktyvus gydymas truko 8 savaites. Efektyvumo ir saugumo monitoravimui buvo atliekamas pilnas klinikinis ir laboratorinis ištyrimas atrankos metu, paskiriant gydymą ir po aktyvaus gydymo periodo. Kepenų transaminazės, kreatinofokinazė buvo tiriamos kiekvieno vizito metu. Išėities MTL-cholesterolis svyravo nuo 4,5 mmol/l iki 5,2 mmol/l ir buvo panašus visose grupėse.

Išanalizavus duomenis nustatyta, kad 10 mg atorvastatino stipriau ( $P \leq 0,01$ ) sumažino MTL-cholesterolį negu 20 mg simvastatino ir 20 mg lovastatino. Atorvastatinas sumažino MTL-Ch 38%, 20 mg simvastatino – 35%, 20 mg lovastatino – 29%. Atorvastatinas ženkliau sumažino ir bendrąjį cholesterolį, nei simvastatinas ir lovastatinas. Poveikis trigliceridams nesiskyrė. DTL-cholesterolio padidėjimas svyravo

nuo 5,2% iki 7,3% ir ženkliau nesiskyrė tarp grupių. Ištyrus kepenų transaminazes (ALT ir AST) bei raumenų pažeidimo žymenį kreatinfosfokinazę kliniškai reikšmingo jų padidėjimo gydymo fone nerasta.

Ištyrus klinikinius šalutinius poveikius nustatyta, kad vartojant atorvastatiną pasireiškė mialgija (2,5%) ir pilvo skausmas (2,5%). Vartojant simvastatiną dažniausiai pasireiškė artralgija (2,5%), o vartojant lovastatiną – galvos skausmas (2,5%) ir bėrimas (2,5%).

### **Fluvastatino ir antioksidantų tyrimas ūminiu koronariniu sindromu sergantiems pacientams (FLUVIT) [26]**

Literatūros duomenimis lipidus mažinantys vaistai statinai veikia imuninę sistemą, makrofagų metabolizmą, endotelio, vazomotorinę funkciją, trombocitų reaktyvumą ir humoralinius trombogeninius faktorius nepriklausomai nuo poveikio plazmos MTL cholesteroliui. Tyrimas buvo paremtas teorija, kad statinai, paskirti ūminio koronarinio sindromo (ŪKS) metu, gali duoti ankstyvą klinikinį efektą. Tikslas buvo įvertinti klinikinius, instrumentinius ir laboratorinius pokyčius ūminiu koronariniu sindromu susirgusiems pacientams stabilizuojant aterosklerozines plokšteles fluvastatinu arba antioksidantais [P26]. Darbas publikuotas 2000 m. Tai buvo vienas pirmųjų darbų, tyrusių statinų ir antioksidantų poveikį sergantiems ūminiu koronariniu sindromu.

Tyrimė dalyvavo 62 pacientai, sergantys ūminiu koronariniu sindromu (nestabilia krūtinės angina, Q- ir Q+ miokardo infarktu, po PTKA (gavus TIMI3 perfuziją). Pacientai buvo atrenkami griežtai pagal įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus. Visiems atliktos elektrokardiogramos ir echokardiografinis tyrimas asinergijos zonų įvertinimui. Po pilno klinikinio ir laboratorinio ištyrimo viena pacientų grupė (n=20) gavo fluvastatino 80 mg, kita (n=20) – vitamino E 400 mg ir vitamino C 1000 mg. Kontrolinei grupei (n=22) buvo skiriamas standartinis antitrombozinis, kardioprotekcinis gydymas. Tokį patį bazinį gydymą gavo ir kitų grupių pacientai. Visi pacientai buvo ištirti 5 kartus: tik atvykus į stacionarą, po 1, 2, 3 dienų ir praėjus 4 savaitėm. Po 4 savaičių gydymo fluvastatino grupėje, vitaminų E ir C grupėje stebėtas ženklus klinikinis pagerėjimas, teigiama elektrokardiografinė dinamika ir asinergijos zonų sumažėjimas. Tačiau negauta statistiškai patikimo skirtumo su kontroline grupe. Taip pat nenustatytas skirtumas tarp statinų ir antioksidantų grupių. Reikalingi ilgesnės trukmės tyrimai su didesniu tiriamųjų skaičiumi.

#### **4.3.3. Antioksidantų poveikio tyrimai [P18]**

Koronarinės širdies ligos faktorių tarpe ypatingas dėmesys buvo skiriamas lipidų peroksidacijai. Linčiopingo-Vilniaus rizikos veiksnių studija (LiVicordia) parodė, kad 50 metų amžiaus Švedijos ir Lietuvos vyrų tradiciniai rizikos veiksniai mažai skyrėsi, tačiau Vilniaus vyrų mažo tankio lipoproteinų (MTL) rezistentiškumas oksidacijai ir antioksidantų koncentracija plazmoje buvo mažesni. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti vitamino E didelių dozių poveikį: 1) tradiciniams rizikos veiksniams, 2) kitiems galimiems veiksniams: plazmos malondialdehido koncentracijai, serumo katalazės aktyvumui, laktatdehidrogenazės ir jos izoenzimų aktyvumui, atspindinčiam širdies raumens būklę, 3) kepenų funkcijos parametrams (dėl galimo vitamino E megadozių toksinio poveikio).

Ištirta 16 vyrų 45-55 metų amžiaus, sergančių įrodyta koronarine širdies liga. Visiems buvo paskirta 800 TV/d vitamino E (3 mėnesių kursui). Kraujo tyrimai buvo atliekami prieš gydymą, po 1 mėnesio ir po 3 mėnesių.

Tyrimas parodė, kad po 3 mėnesių gydymo vitamino E serumo malondialdehido koncentracija sumažėjo lyginant su pradiniu lygiu ( $P < 0,05$ ), bet statistiškai patikimai nesiskyrė nuo kontrolinės grupės. Katalazė po 3 mėnesių gydymo ženkliai sumažėjo ( $p < 0,05$ ), bet nepasiekė statistiškai patikimo skirtumo nuo kontrolinės grupės.

#### **4.4. Naujų arterinės hipertenzijos ir dislipidemijos diagnostikos ir gydymo metodų tyrimai**

##### **4.4.1. Pirmoji paros ambulatorinio arterinio kraujo spaudimo monitoravimo patirtis [P21]**

Europos kardiologų draugija ir Europos hipertenzijos draugija naujausiose 2007 metų arterinės hipertenzijos diagnostikos ir gydymo rekomendacijose paslėptos, naktinės hipertenzijos bei „balto chalato“ sindromo diagnostikai rekomenduoja paros kraujospūdžio monitoravimą (stebėseną). Vilniaus Universiteto ligoninėje Santariškių klinikos šis metodas pirmą kartą Lietuvoje pritaikytas seniai - 1990 metais.

Viename iš straipsnių apibendrintas pirmasis patyrimas [P21]. Ištirti 47 pacientai, sergantys arterine hipertenzija, ir 10 kontrolinių sveikų žmonių. Arterinis kraujospūdis (AKS) 24 valandas buvo matuotas BOSO Profil-Manager-2 arba SpaceLabs Medical aparatais dieną kas 15 min., naktį kas 20-30 min. Padidėjusiu laikytas AKS  $>140/90$  mmHg dieną ir  $>120/80$  mmHg naktį. Buvo analizuojamos paros kraujospūdžio kreivės. Pagal paros AKS rodiklius buvo parenkamas antihipertenzinių vaistų skaičius – monoterapija, 2 arba 3 preparatais. Daliai ligonių (10) vertintas monoterapijos Nebivololiu efektyvumas, kitiems 12 pacientų, sergančių sunkesne 2-3 laipsnio hipertenzija – vertintas enalaprilio ir losartano derinys.

Tyrimo išvados: paros kraujospūdžio matavimas – naujos galimybės patikimiau kontroliuoti arterinės hipertenzijos gydymą, 2) pagal gautus rezultatus galima atrinkti pacientus monoterapijai ar gydymui vaistų deriniais, 3) dviejų vaistų mažų dozių derinys – saugus ir patikimas būdas kontroliuoti 2-3 laipsnio hipertenziją.

Pastaruoju metu Lietuvoje šis metodas naudojamas vis plačiau.

##### **4.4.2 Kompleksinio sunkios dislipidemijos gydymo patirtis [P3, P22]**

Straipsnyje [P22] aprašytas retas labai sunkios mišrios dislipidemijos atvejis 38 metų pacientui. Liga kliniškai manifestavo gausiu ksantominiu bėrimu odoje. Pirmoji lipidograma parodė sunkią dislipidemiją: bendrasis cholesterolis 17,65 mmol/l, trigliceridai – 44,15 mmol/l, MTL ir DTL cholesteroliai buvo neišmatuojami dėl lipeminio serumo. Pacientas stacionarizuotas VUL SK detaliai ištyrimui. Įvertinus tyrimų duomenis atmestos visos galimos antrinės dislipidemijos priežastys. Atlikta lipidų elektroforezė ir nustatyta mišri III-V tipo dislipidemija pagal Fredrickson.

Ligoniiui per 15 dienų atliktos 9 plazmaferezės centrifuginiu pertraukiamuoju būdu, tačiau lipidų normos nepasiekta. Toliau taikyti įvairūs medikamentiniai deriniai, kai kurie nedavė efekto. Efektas gautas derinant fibratą ir nedidelę statino dozę (ciprofibrato 100 mg ir simvastatino 20 mg).

Po 1 mėnesio medikamentinio gydymo lipidai sumažėjo: bendras cholesterolis iki 4,47 mmol/l, trigliceridai – iki 2,52 mmol/l, MTL cholesterolis nuo neišmatuojamo iki 3,11 mmol/l.

Straipsnyje nagrinėjami visi galimi mechaninio lipidų šalinimo iš plazmos būdai, įvertinamos tokių procedūrų galimybės Lietuvoje.

Straipsnyje aprašytą pacientą Prevencinės kardiologijos skyriuje stebiu jau 12 metų. Visą šį laiką jis vartoja fibrato ir statino derinį (šiuo metu fenofibratą ir simvastatiną 10 mg). Ligos recidyvų nebuvo. Toliau kaupiama tokių pacientų gydymo patirtis.

Kitame straipsnyje pateikiamas labai sunkios įgimtos hipercholesterolemijos klinikinis atvejis vaikui, kuriam liga manifestavo ksantomomis, rastas bendrasis cholesterolis 17,2 mmol/l, MTL cholesterolis – 14,5 mmol/l, trigliceridai – 2,7 mmol/l, DTL cholesterolis – 1,5 mmol/l. Per 2,5 metų šiam 14-16 metų ligoniui atlikta 30 mažo tankio selektyvių aferezijų su tiesiogine lipidų adsorbcijos sistema (DALI). Straipsnyje pateikiami DALI sistemos pritaikymo duomenys: teigiama lipidų, lipoproteino (a), apolipoproteino B dinamika. Svarstomi DALI sistemos privalumai ir galimos problemos.

Prevencinės kardiologijos poskyryje vykdoma sunkiomis šeiminiėmis dislipidemijomis sergančių pacientų priežiūra, kaupiami jų duomenys.

#### **4.5. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių įtakos arterijų sienelės rodikliams tyrimai ir klinikinio pritaikymo paieškos [P4, P8, P20, P50]**

Seniausio tyrimo ekstrakranijinių kraujagyslių dvigubo skenavimo tyrimai Lietuvoje atliekami nuo 1988 metų, o miego arterijos intimos-medijos storio matavimai pirmą kartą atlikti 1994 metais, pirmoje tarptautinėje Linčopingo-Vilniaus koronarinės širdies ligos rizikos veiksnių tyrimo studijoje (LiVicordia).

Kokybiškai nauji ankstyvojo arterijų pažeidimo tyrimai pradėti prieš 10 metų.

Nuo 1999 metų Prevencinės kardiologijos poskyrio sudėtyje pradėjo formotis dabartinės Endotelio funkcijos laboratorijos užuomazgos: 1999 m. atlikti pirmieji endotelio funkcijos ultragarsiniai tyrimai žasto arterijoje ir vainikinių arterijų endotelio funkcijos invaziniai tyrimai, 2000 m. - pirmieji endotelio funkcijos ir arterijų standumo fotopletizmografiniai tyrimai, o 2003 m. pradėtas visiškai kompiuterizuotas endotelio funkcijos vertinimas ultragarsinio žasto arterijos tyrimo metu, 2003 m. pradėti arterijų standumo tyrimai aplanacinės tonometrijos būdu.

Šiuo metu Endotelio funkcijos tyrimų laboratorija yra išsiplėtusi į atskirą padalinį, kuriame atliekami visi minėti ankstyvojo arterijų pažeidimo tyrimai ir miego arterijų intimos-medijos standumo tyrimai bei planuojami nauji.

Pateikiame trumpą dalies darbų apžvalgą.

##### **4.5.1. Aterosklerozės išplitimo miego ir šlaunies arterijose tyrimai [P8, P30, P25, P45, P51]**

Aterosklerozės simptomų pasireiškimas viename arterijų baseine susijęs su ligos atsiradimu ir kituose baseinuose [P30].

Tyrimo tikslas buvo palyginti miego, šlaunies ir vainikinių arterijų tyrimus, ieškant ryšio tarp invaziniu (koronarografija) ir neinvaziniu būdu (periferinių arterijų

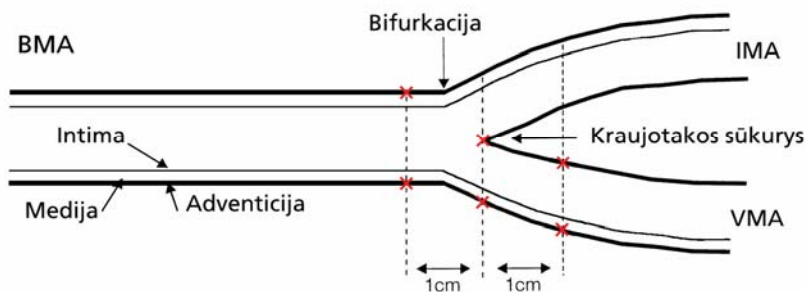
echoskopija) nustatomo aterosklerozės išplitimo (6 pav.). Kitas tyrimo tikslas – aterosklerozinių plokštelių ir intimos-medijos komplekso sustorėjimo sąsaja su kardiovaskuliniais rizikos veiksniais.

Tyrimo dalyvavo 68 pacientai, sergantys angiografiškai įrodyta koronarine širdies liga. Duomenų analizė parodė, kad plokštelių radimas miego arterijose labai mažai susijęs su plokštelių radimu šlaunies arterijose.

Sergantieji arterine hipertenzija turėjo storesnį intimos-medijos sluoksnį miego ir šlaunies arterijose, nei nesergantys.

Rūkančiųjų intima – medija buvo storesnė ir miego, ir šlaunies arterijose, nei nerūkančiųjų. Pacientai, persirgę miokardo infarktu, dažniau turėjo plokšteles šlaunies arterijose, nei nesirgę miokardo infarktu.

6 pav. Miego arterijos intimos-medijos matavimas. BMA – bendroji miego arterija, IMA – išorinė miego arterija, VMA – vidinė miego arterija



## 5.2. Arterijų sienelės rodiklių vertinimas pacientams, nesergantiems aterosklerozine širdies ir kraujagyslių liga [P4]

Darbo tikslas buvo ištirti arterijų sienelės rodiklių (žasto arterijos tėkmės sąlygotos dilatacijos, augmentacijos (didėjimo) indekso, pulsinės bangos greičio, standumo indekso, miego arterijų intimos-medijos storio ir širdies bei kraujagyslių ligų rizikos rodiklių tarpusavio ryšį bei ryšį su širdies ir kraujagyslių ligų rizika remiantis SCORE (*angl. Systemic Coronary Risk Evaluation*) vertinimo sistema [P4].

Tyrimo dalyvavo 209 (40–65 metų) tiriamieji, neturintys klinikinių širdies ir kraujagyslių ligų požymių, kuriems atlikti arterijų standumo matavimai dviem metodais – aplanacinės tonometrijos metodu apskaičiuotas miego-stipininės arterijų pulsinės bangos greitis ir augmentacijos indeksas bei piršto fotopletizmografijos metodu apskaičiuotas standumo indeksas. Taip pat matuota endotelio funkciją atspindinti tėkmės sukelta dilatacija žasto arterijoje bei ultragarsinis miego arterijų intimos-medijos storis.

Nustatyta, kad arterijų sienelės rodikliai susiję su standartiniais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais: jiems įtakos turi amžius ir II tipo cukrinis diabetas; arterijų standumo rodikliai taip pat susiję su centriniu vidutiniu arteriniu kraujo spaudimu; miego arterijų intimos-medijos storiumi įtakos turi mažo tankio lipoproteinų cholesterolis.

Nustatytos miego arterijų intimos-medijos storio ir miego-stipininės arterijų pulsinės bangos greičio ribinės reikšmės gali padėti atskirti pacientus, priskiriamus padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupei remiantis SCORE.

### 4.5.3. Rizikos veiksnių ir endotelio funkcijos įvertinimas sergantiems diabetu ir metaboliniu sindromu [P38, P34, P8]

Metabolinis sindromas (MS) padidina kardiovaskulinę riziką, todėl tokiems pacientams vertingi tyrimai, padedantys labai anksti nustatyti arterijų pažeidimą. Šiame darbe ištirti 36 pacientai (25 vyrai ir 11 moterų), sergantys metaboliniu sindromu ir 2 tipo cukriniu diabetu ar gliukozės tolerancijos sutrikimu bei 15 sveikų savanorių [P38]. Išnagrinėtas sergančiųjų rizikos veiksnių profilis, kuris atitiko literatūroje aprašytą: 83 proc. turėjo arterinę hipertenziją, 60 % kairiojo skilvelio hipertrofiją, 75 % metabolinę dislipidemiją, 83 % rastas pilvinis nutukimas. Daugumos metaboliniu sindromu sergančių pacientų endotelio funkcija buvo sutrikusi ir statistiškai patikimai skyrėsi nuo kontrolinės grupės asmenų.

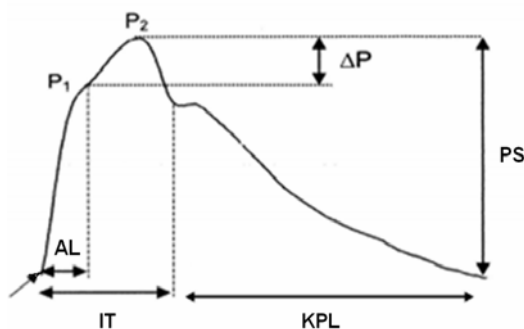
### Sergančiųjų metaboliniu sindromu sisteminis arterijų sienelės struktūros ir funkcijos įvertinimas [P14, P34, P8]

Tyrimo tikslas buvo ištirti, ar metabolinis sindromas ir jo komponentai yra susiję su arterijų standumo, tėkmės sąlygotos dilatacijos (TSD) žasto arterijoje, miego arterijos intimos medijos storio (IMS) ir plokštelių buvimo rodikliais vidutinio amžiaus asmenims. Buvo ištirta šimtas aštuoniasdešimt šeši asimptominiai savanoriai (40-65 metų amžiaus, 86 vyrai ir 100 moterų) be kliniškai išreikštos kardiovaskulinės ligos [P14].

Metabolinis sindromas (MS) buvo nustatytas pagal Tarptautinės Diabeto Federacijos kriterijus. Metabolinio sindromo dažnis buvo 32.8% (61 asmeniui). Didėjimo, arba augmentacijos indeksas (AIx) ir miego-stipinės pulsinės (PBG) kaip standumo rodiklis buvo įvertinti aplanacinės tonometrijos metodu (7 pav.; 8 pav.).

*Pav.7. Augmentacijos indekso nustatymas.*

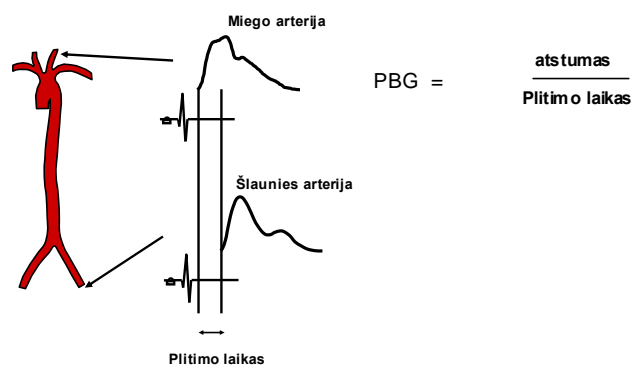
$AIx = P2 - P1 / SKS - DKS$   
*PS* – pulsinis spaudimas (*SKS* – *DKS*);  
*P1* – pirmo sistolinio piko spaudimas;  
*P2* – antro sistolinio piko spaudimas;  
*AL* – laikas iki atspindžio;  
*IT* – kairio skilvelio išmetimo trukmė;  
*KPL* – koronarinės perfuzijos laikas.



TSD endotelio funkcijos įvertinimui buvo nustatyta taikant didelės rezoliucijos B-mode ultragarsonografiją, taip pat buvo vertinamas IMS ir miego arterijų plokštelių

buvimas. PBG buvo ženkliai padidėjęs MS grupėje, o TSD buvo ženkliai mažesnė MS grupėje. Negauta statistiškai reikšmingo skirtumo tiriant AIX tarp asmenų su ir be MS. IMS buvo didesnis MS grupėje. Arterinės hipertenzijos buvimas buvo susijęs su AIX ir PBG. Be to, vidutinis arterinis kraujospūdis pats buvo nepriklausomas AIX ir PBG prediktorius. Glikemija turėjo įtakos IMS. Metabolinis sindromas buvo ženklus miego arterijų plokštelių buvimo prediktorius. Nustatyta, kad kraujospūdis buvo svarbiausia arterijų struktūros ir funkcijos pokyčių determinantė.

8 pav. Aortos standumo matavimai, pulsinės bangos greitis (PBG)



#### 4.5.4. Kardiovaskulinės rizikos prognozavimas neinvaziškai vertinant endotelio funkciją žasto arterijoje [P6, P8]

Tyrimo tikslas buvo išanalizuoti koreliaciją tarp nuo endotelio priklausomos tėkmės sąlygotos dilatacijos (TSD) žasto arterijoje ir bendrosios kardiovaskulinės (KV) rizikos [P6].

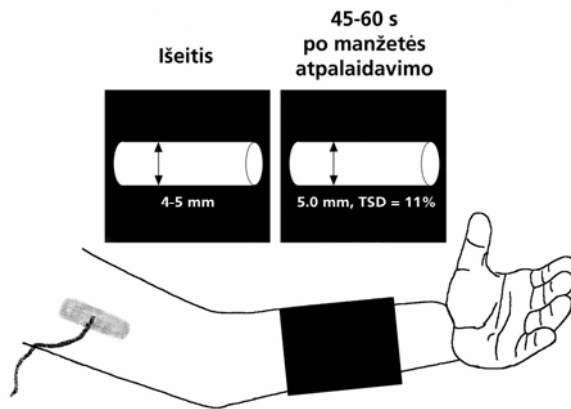
Ištirti 229 asmenys be kliniškai išreikštos aterosklerozinės ligos  $46,89 \pm 12,24$  metų amžiaus. Pagal apskaičiuotą sudėtinį rizikos rodiklį asmenys buvo priskirti vienai iš rizikos grupių: mažos, nedaug padidėjusios, vidutinės, didelės ir labai didelės. Endotelio funkcija buvo vertinama ultragarso pagalba nustatant TSD žasto arterijoje (9 pav.; 10 pav.).

Nustatytas statistiškai reikšmingas TSD skirtumas tarp mažos ir labai didelės rizikos grupių. Logistinės regresijos analizė parodė, kad mažas TSD žasto arterijoje yra ženklus didelės KV rizikos prediktorius. ROC kreivių analizė parodė, kad geriausias TSD slenkstinis taškas didelės KV rizikos numatymui yra  $\leq 5\%$  (jautrumas 77%, specifiškumas 74%). Esant endotelio disfunkcijai didelės KV rizikos šansai 6 kartus didesni.

Nustatyta, kad vazodilatacinis endotelio atsakas priklauso nuo globalios KV rizikos, o TSD gali būti taikomas absoliučios KV rizikos numatymui.

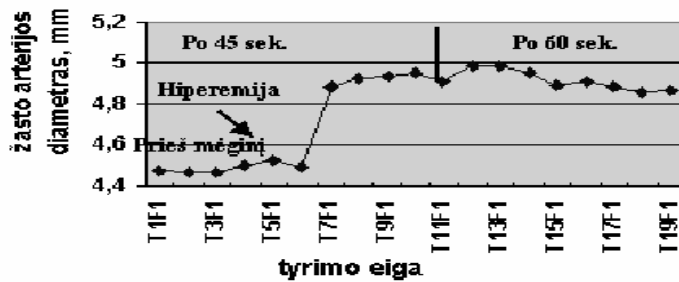


9 pav. Endotelio funkcijos tyrimo schema (pagal Correti C, 2002)

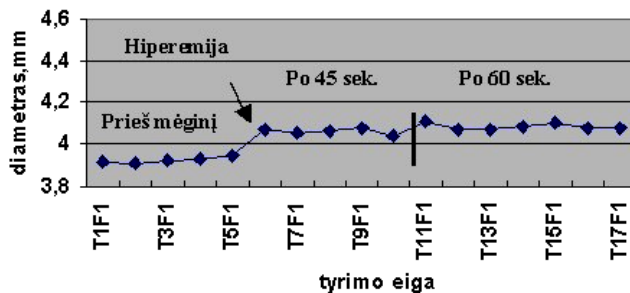


10 pav. Tėkmės sąlygotos dilatacijos (TSD) įvertinimas žasto arterijoje

Normalus atsakas TSD – 8,05%



Sumažėjęs atsakas, TSD – 0,46 %



#### 4.5.5. Kardiovaskulinės rizikos ir fotopletizmografinio pulsinės bangos įvertinimo sąsajos [P9, P8, P37]

Sisteminis kraujagyslinis beta2-adrenerginio agonisto salbutamolio poveikis dalinai medijuojamas per L-arginino–azoto oksido (NO) kelią. Todėl salbutamolio inhaliacijas galima panaudoti endotelio funkcijos įvertinimui tiriant fotopletizmografinius digitalinio tūrinio pulso parametrų kitimus. Tyrimo tikslas buvo įvertinti kraujagyslinį atsaką į salbutamolį pacientams, sergantiems arterine hipertenzija (AH) ir koronarine širdies liga (KŠL) [P9].

Ištirtas 71 asmuo: 30 pacientų, sergančių arterine hipertenzija, 26 pacientai, sergantys KŠL, ir 15 sveikų kontrolinių asmenų. Visi pacientai buvo detaliam kliniškai ištirti. Visiems buvo atliktas pulsinės bangos atsako į 400 µg salbutamolo inhaliaciją fotopletizmografinis tyrimas.

Kontroliniams asmenims po salbutamolio inhaliacijos buvo stebėti charakteringi pulsinės bangos kreivės pokyčiai: linkio taško (IP – angl. *inflection point*) aukščio sumažėjimas ir intervalo tarp viršūnių prailgėjimas (PPT – angl. *peak-to-peak time*). Pacientams, sergantiems arterine hipertenzija ir koronarine širdies liga, tipinis atsakas buvo minimalus PPT prailgėjimas (arba visai be prailgėjimo) po salbutamolio inhaliacijos. PPT pokyčio skirtumas buvo statistiškai reikšmingas pacientams, sergantiems AH ( $p = 0,006$ ) ir KŠL ( $p = 0,04$ ) lyginant su kontroliniais. Stebėta statistiškai nereikšminga susilpnėjusio IP aukščio kritimo tendencija tiriamiems pacientams.

Tyrimo rezultatai leidžia teigti, kad sutrikusi vazomotorinė endotelio funkcija gali būti atsakinga už susilpnėjusį pulsinės bangos atsaką į salbutamolį sergantiems arterine hipertenzija ir koronarine širdies liga pacientams.

#### **4.5.6. Sergančiųjų kitomis ligomis arterijų struktūros ir funkcijos tyrimai [P15, P8]**

Prevenčinės kardiologijos centre bendradarbiaujant su Vilniaus Universiteto Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institutu tirti ligoniai, sergantys įvairiomis sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis: reumatoidiniu artritu, sisteminė raudonąja vilklige, sisteminė skleroze, pirminiais vaskulitais. Jiems buvo atliekami įvairūs palyginamieji kraujagyslių struktūros ir funkcijos tyrimai. Sisteminės jungiamojo audinio ligos priskiriamos prie kardiovaskulinių rizikos veiksnių, ženkliai padidinančių koronarinės širdies ligos grėsmę. Ypač daug duomenų literatūroje apie reumatoidinio artrito ir koronarinės širdies ligos ryšį.

Viename iš darbų tirtas reumatoidinis artitas (RA), kuriam būdingas ilgai trunkantis uždegimas, galintis sukelti arterijų disfunkciją ir priešlaikinį arterijų senėjimą. Darbo tikslas buvo įvertinti miego-stipinės arterijos pulsinės bangos greičio (PBG) ir aortos augmentacijos indekso (Aix) pokyčius jauniems RA sergantiems pacientams [P15]. Ištirti 68 RA sergantys pacientai (vidutinis amžius 40,68 metai) ir 87 kontroliniai asmenys (vidutinis amžius 38,10 m.). PBG ir Aix buvo įvertinti neinvaziškai aplanacinės tonometrijos būdu. Taip pat buvo ištirti kraujo rodikliai. Darbas parodė, kad sergantiems RA pacientams sisteminio arterijų standumo matmuo - augmentacijos indeksas Aix – padidėja lyginant su kontroliniais asmenimis. PBG pasirodė mažiau jautrus rodiklis vertinant santykinai jaunų asmenų, sergančių RA, arterijų standumo padidėjimą.

### **5. Išvados**

1. Lietuvoje svarbiausių tradicinių rizikos veiksnių paplitimas tarp sergančiųjų KŠL yra didesnis, nei nurodoma literatūroje: mūsų tyrime net 98 % pacientų turėjo bent vieną iš 4 tradicinių rizikos veiksnių, o 61,1% - 2 ir daugiau. Ypač dažnai tradiciniai rizikos veiksniai nustatomi jaunesnio amžiaus pacientams (< 55 metų): 2,3 % neturėjo nei vieno tradicinio rizikos veiksnio, o 2 ir daugiau rizikos veiksnius turėjo net 66,5 % tokio amžiaus pacientų.

2. Nustatytas statistiškai patikimas ryšys tarp aterosklerozės progresavimo vainikinėse arterijose ir šių rizikos veiksnių: padidėjusio kraujospūdžio, padidėjusios gliukozės, homocisteino, lipoproteino (a), mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos kraujyje.
3. Lietuva pagal daugelį gyvenamos, rizikos veiksnių paplitimo ir antrinės prevencijos priemonių taikymo kokybės rodiklius stipriai atsilieka nuo kitų Europos šalių: ypač ženkliai atsiliekame lipidų kontrolės ir statinų skyrimo srityje, daugeliu rodiklių užimdami pačią blogiausią vietą tarp 22 Europos šalių.
4. Centrinis nutukimas ir bet kokio tipo glikemijos sutrikimai mūsų tyrimų duomenimis yra esminiai metabolinio sindromo komponentai, liemens apimtis kaip centrinio nutukimo žymuo ženkliai koreliuoja su insulino rezistentiškumo indeksais, o gliukozės tolerancijos testas, atliktas po alkio gliukozės įvertinimo, duoda papildomos vertės atrenkant pacientus su glikemijos sutrikimais.
5. Mūsų duomenimis ištirti imunologiniai ir uždegiminiai rodikliai (adhezijos molekulės ir citokinai) gali būti aterosklerozės ir koronarinės širdies ligos išreikštumo žymenimis, nes jų padidėjimas stebėtas sergantiems ūminiu koronariniu sindromu; be to; rastos sąsajos su rūkančiaisiais, nutukusiais, sergančiais hipertenzija.
6. Ištyrus įvairių priešaterosklerozinių medikamentų poveikį mūsų pirminiais duomenimis rasta:
  - a. net mažos statinų dozės efektyvios po kelių savaitių nuo gydymo pradžios ir veikia ne tik BCh, MTL-Ch, bet ir trigliceridus, o, ilgiau vartojant, gaunamas teigiamas poveikis į DTL-Ch.
  - b. gydymas kalcio kanalų blokatoriais gali pagerinti tėkmės sąlygotą dilataciją žasto arterijoje pacientams su įrodytu vainikinių arterijų vazospazmu acetilcholino testo metu bei sumažinti krūtinės anginos charakteristikas
  - c. skiriant antioksidantus koronarine širdies liga sergantiems pacientams negauta statistiškai patikimų pokyčių.
7. Paros kraujospūdžio spaudimo matavimas – naujos galimybės patikimiau kontroliuoti arterinės hipertenzijos gydymą, pagal gautus rezultatus atrinkti pacientus monoterapijai ar gydymui vaistų deriniais.
8. Genetinio tyrimo duomenimis dėl mažų tiriamųjų grupių tirtų apolipoproteino E (APOE), kepenų lipazės (LIPC) genų, paraoksonazės (PON1) ir interleukino-6 (IL-6) genų žymenų asociacijos su polinkiu sirgti ateroskleroze atmesti negalima. Būtinai tolesni tyrimai įtraukiant daugiau šeimų.
9. Arterijų sienelės struktūriniai ir funkciniai rodikliai (miego arterijų intimos-medijos storis ir plokštelių buvimas, tėkmės sąlygota dilatacija žasto arterijoje, arterijų standumo rodikliai) susiję su tradiciniais kardiovaskulinės rizikos veiksniais ir padeda prognozuoti kardiovaskulinę riziką.

## 6. Praktinės rekomendacijos

- Nustatytų pacientų priežiūros trūkumų šalinimas ir geresnis Jungtinių Europos Draugijų Kardiovaskulinės prevencijos gairių laikymasis galėtų padėti sumažinti aukštus Lietuvos kardiovaskulinio sergamumo ir mirtingumo rodiklius.
- Būtina visų pirmausia išaiškinti didelės ir labai didelės rizikos pacientus ir padėti jiems koreguoti visus rizikos veiksnius.

- Agresyvus padidintos rizikos pacientų gydymas turi būti pradėtas anksti ir tęsiamas nenutrūkstamai. Prioritetai – lipidų mažinimui ir arterinės hipertenzijos korekcijai.
- Aterogenezę slopinantys vaistai turi tapti pirmojo pasirinkimo vaistais tiek pirminėje, tiek antrinėje KŠL prevencijoje.
- Pacientų, kuriems jau diagnozuota KV liga, bendroji būsimų kraujagyslinių įvykių rizika didelė. Todėl jiems būtina keisti gyvenimą ir skirti gydymą vaistais.
- Asimptomiems, sveikai besijaučiantiems žmonėms turi būti įvertinti visi rizikos veiksniai, nustatyta bendroji KV rizika ir pagal tai taikomos prevencinės priemonės.
- Koronarinės širdies ligos kilmė daugialypė. Todėl nepakanka nustatyti kurį nors vieną rizikos faktorių, būtina išaiškinti visus ir įvertinti bendrąją paciento riziką.
- Bendroji rizika vertinama Europos Kardiologų Draugijos rekomenduojamų lentelių pagalba. Pagal SCORE sistemą galima apskaičiuoti tikimybę mirti nuo koronarinės širdies ligos per artimiausius 10 metų (Pav.11).
- Plačiau taikyti įvairius ankstyvo subklinikinio organų ir kraujagyslių pažeidimo nustatymo metodus.
- Plėtoti asmenų, priskirtinų didelei ir labai didelei kardiovaskulinei rizikai, pagal pirminės prevencijos programą ir analizuoti tarpinius duomenis
- Išplėsti tyrimus kardiovaskulinės genetikos srityje.

Kaip rekomenduoja Europos širdies chartija – veikti, vadovaujantis St. Valentino deklaracija, priimta Širdies konferencijoje 2000 m. vasario 14 d.

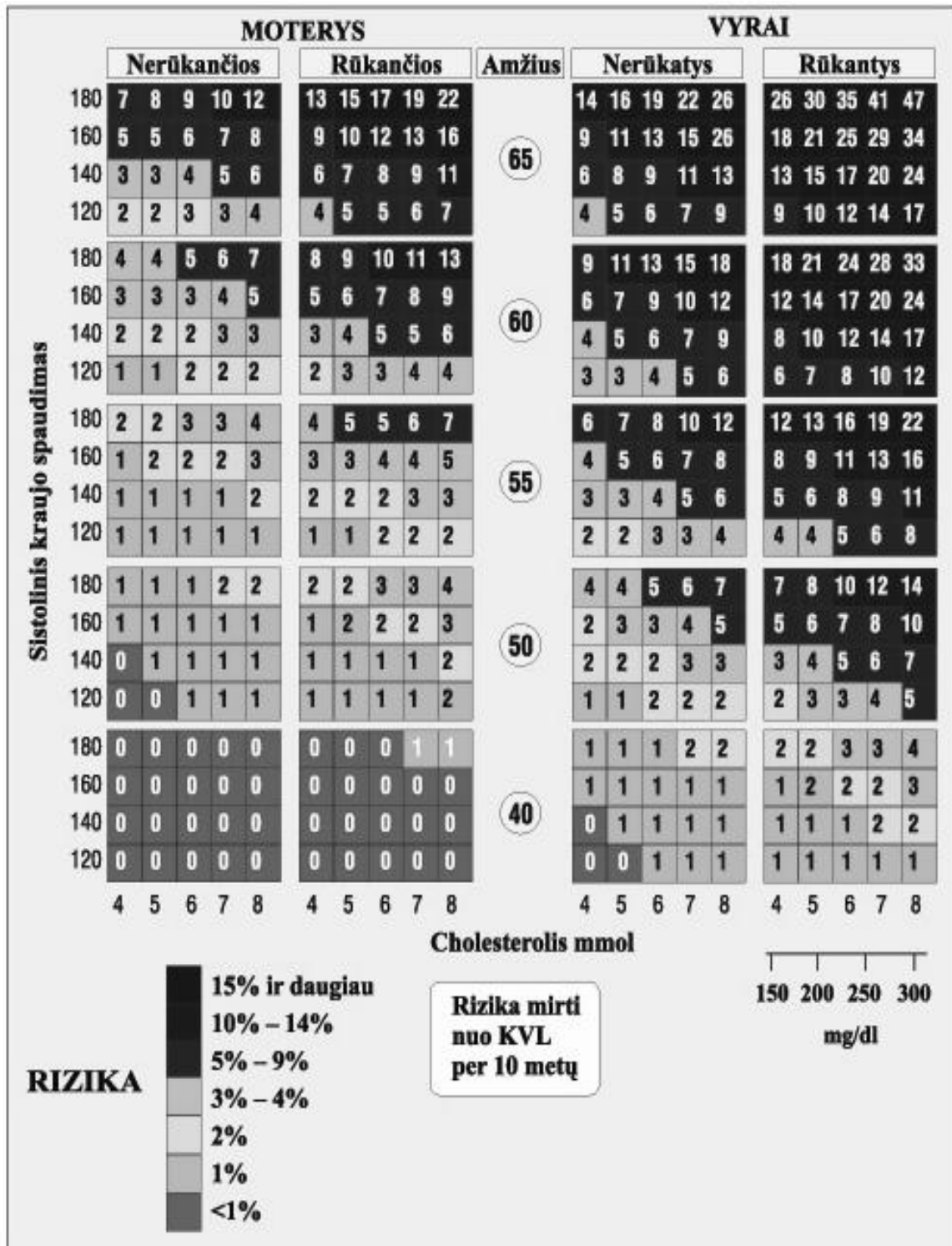
**„Kiekvienas naujajame tūkstantmetyje gimęs vaikas turi teisę ir galimybę išvengti širdies ir kraujagyslių ligų iki 65 metų“**

## 7. Mokslinių tyrimų perspektyvos

Pradėti moksliniai darbai:

- Periferinių arterijų morfologinių ir funkcinių tyrimų reikšmė vertinant širdies ir kraujagyslių ligų riziką
- Metabolinio sindromo, testosterono nepakankamumo ir kardiovaskulinės rizikos ryšys
- Sergančiųjų morbidiniu nutukimu kardiovaskulinės rizikos priešoperacinis ir pooperacinis vertinimas
- Asmenų, priskirtinų didelei ir labai didelei kardiovaskulinei rizikai pagal pirminės prevencijos programą tradicinių ir naujųjų instrumentinių rizikos veiksnių analizė ir jų modifikavimo vertė
- Tradicinių ir naujųjų kardiovaskulinės rizikos veiksnių įtaka pakartotiniams širdies ir kraujagyslių ligų įvykiams
- Endogeninių rizikos veiksnių ir metabolinio sindromo tyrimai sergantiesiems koronarine širdies liga
- Kardiovaskuliniai genetiniai tyrimai
- Metaboliniu sindromu sergančių miego sutrikimų analizė
- Aterosklerozinės plokštelės tipų analizė

11 pav. Europos kardiologų draugijos rekomenduojamos širdies ir kraujagyslių rizikos vertinimo lentelės SCORE



KVL – kardiovaskulinė liga

## 8. Literatūra

1. McKechnie RS, Rubenfire M. The role of inflammation and infection in coronary artery disease: a clinical perspective. *ACC Curr J Rev* 2002;11:32-4.
2. Robinson K, Loscalzo J. Other risk factors for coronary artery disease: homocysteine, lipoprotein(a), fibrinogen, and plasminogen activator factor. In Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:200.
3. Tacoy G, Balcioglu AS, Akinci S, Erdem G, Kocaman SA, Timurkaynak T et al. Traditional Risk Factors Are Predictive on Segmental Localization of Coronary Artery Disease. *Angiology* 2008;59(4):402-7
4. Klumbienė J, Petkevičienė J, Tamošiūnas A, Plieskienė A, Misevičienė I, Milašauskienė Ž. Lėtinių neinfekcinių rizikos veiksnių paplitimo pokyčiai 1987-1999 metais. *Medicina (Kaunas)* 2002;(1):11-17.
5. Grabauskas VJ, Zaborskis A, Klumbienė J, Petkevičienė J, Žemaitienė N. Lietuvos paauglių ir suaugusių žmonių gyvensenos pokyčiai 1994-2002 metais. *Medicina (Kaunas)* 2004;40(9):884-890.
6. Domarkienė S, Tamošiūnas A, Rėklaitienė R, Šidlauskienė D, Jurėnienė K, Margevičienė ir kt. Trends in main cardiovascular risk factors among middle-aged Kaunas population between 1983 and 2002. *Medicina* 2003; 39(12):1193-99.
7. Vaičaitienė R, Černiauskienė LR, Lukšienė DI, Margevičienė L. Hypercholesterolemia and Smoking Habits of Lithuanian Military Personnel. *Military Medicine* 2006; 171(6): 512-515 .
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
9. Kahn R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The Impact of Prevention on Reducing the Burden of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2008;118:576-85
10. Šlapikas R, Lukšienė D, Šlapikienė B, Babarskienė MR, Grybauskienė R, Linonienė L. Prevalence of cardiovascular risk factors in coronary heart disease patients with different low-density lipoprotein phenotypes. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41(11):925-31
11. Gustienė O, Šlapikas R, Marcinkevičienė J, Petrauskienė I, Milašauskienė Ž, Griškevičiūtė R, Plepytė J, Žaliūnas R. Ryšys tarp metabolinio sindromo, endotelio funkcijos, intimos ir medijos storio bei paciento amžiaus. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41(10):825-36.
12. Černiauskienė LR, Rėklaitienė R, Lukšienė DI, Domarkienė S, Tamošiūnas A, Markevičienė L. Metabolinio sindromo ryšys su išemine širdies liga tarp vidutinio amžiaus Kauno gyventojų. *Medicina (Kaunas)*; 41(5):435-41.
13. Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *Am J Crit Care* 1998;7:240-4.
14. Khot U, Khot M, Bajzer M, Sapp S, Ohman EM, Brener M et al. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA* 2003;290:898-904.
15. Chirinos JA, De Marchena E, Veerani A, Peter A, Khan N, Schob A et al. Is Diabetes A Stronger Predictor Of Recurrent Cardiovascular Events Than The Angiographic Severity Of Coronary Artery Disease? *Cardiovascular Disease: Epidemiology* 2006;130(4):198s
16. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth. *Arch Intern Med* 2001;161:2657-60.
17. Kristenson M, Ziedén B, Kucinskienė Z, Abaravicius A. Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in lithuanian and swedish men: concomitant cross sectional study of men aged 50. *BMJ* 1997;314:629-43.

18. Lietuvos sveikatos informacijos centro duomenų bazė. Prieiga per internetą: <http://www.lsic.lt>
19. Manual of lipid disorders. Third edition. Gotto A.M., Pownall H. (ed).– Lippincott Williams and Wilkins, 2003, 482 p.
20. Clinicians' guide to lipids and coronary heart disease. Second edition. Betteridge D.J., Morrell J.M. (ed.).- Arnoldpublishers, 2003, 368 p.
21. Dyslipidemia and coronary heart disease. The ILIB lipid handbook for clinical practice. 3th edition. International lipid information bureau, 2003, 242 p.
22. Assman G. Metabolic syndrome and risk of coronary heart disease. In: Low HDL-C and the metabolic syndrome. Abstracts from 10<sup>th</sup> international workshop in cardiovascular disease. Dijon, April 5-7, 2002.
23. Barter P. Treatment Strategies for raising HDL-C: recommendation from an expert panel. In: Low HDL-C and the metabolic syndrome. Abstracts from 10<sup>th</sup> international workshop in cardiovascular disease. Dijon, April 5-7, 2002.
24. Shah P. Circulating markers of inflammation for vascular risk prediction. *Circulation* 2000; 105: 1758-9.
25. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
26. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.
27. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
28. Schaechinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:1899-1906.
29. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948-954.
30. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Woelfl G, Kostner K et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86:207-210.
31. Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the Ultrasound Assesment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-65.
32. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 2006; 27: 2588- 2605.
33. Cockcroft JR, Wilkinson IB, Hall IR et al. Pulse-Wave Analysis- Clinical Evaluation of a Noninvasive, Widely Applicable Method for Assessing Endothelial Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:147-152.

## 9. Apžvelgiami straipsniai

### STRAIPSNIAI

Straipsniai leidiniuose, įtrauktuose į Mokslinės informacijos instituto (ISI) duomenų bazes (pateikiant pilną leidinio pavadinimą)

- P1. Rinkūnienė E., Petrulionienė Ž., Laucevičius A., Ringailaitė E., Laučytė A. Tradicinių rizikos veiksnių paplitimas tarp sergančiųjų išemine širdies liga. *Medicina* 2009;45(2):140-146.
- P2. Kotseva K., Wood D., Backer G.D., Bacquer D.D., Pyörälä K., Keil U.; on behalf of the EUROASPIRE Study Group: Scientific Steering/Expert Committees: A. Laucevičius; Investigators: Z. Petrulionienė, J. Badarienė, M. Kovaitė, P. Šerpytis. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2009 Mar 12. [Epub ahead of print]
- P3. Griškevičius A., Audzijonienė J., Petrulionienė Ž., Laucevičius A. Mažo tankio lipoproteinų selektyvi aferezė vaikui. *Medicina* 2007;43(11):879-82.
- P4. Kovaitė M., Petrulionienė Ž., Ryliškytė L., Badarienė J., Čypienė A., Dženkevičiūtė V., Laucevičius A. Arterijų sienelės rodiklių ryšys su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais bei širdies ir kraujagyslių ligų rizika remiantis SCORE vertinimo sistema. *Medicina* 2007;43(7):529-41.

### STRAIPSNIAI

leidiniuose, įtrauktuose į kitas tarptautines duomenų bazes, patvirtintas Lietuvos mokslo tarybos

- P5. Šubkovas E., Jurkuvėnas P., Janavičienė S., Ryliškytė L., Marinskis G., Aidietis A., Petrulionienė Ž., Laucevičius A. Complete spastic occlusion of the left anterior descending artery: case report. *Seminars in Cardiology* 2003;9 (2):58-61. Index Copernicus <http://www.indexcopernicus.com/>
- P6. Ryliškytė L., Laucevičius A., Petrulionienė Ž. Prediction of cardiovascular risk by non-invasive assessment of endothelial vasomotor function. *Seminars in Cardiology* 2003; 9(1):16-23. Index Copernicus <http://www.indexcopernicus.com/>
- P7. Badarienė J., Petrulionienė Ž., Šubkovas E., Jablonskienė V., Kučinskienė Z., Laucevičius A. The role of homocysteine and lipoprotein(a) in the progression of atherosclerosis in patients with single vessel coronary artery disease. *Seminars in Cardiology* 2004;10(1):15-24. Index Copernicus <http://www.indexcopernicus.com/>
- P8. Laucevičius A., Petrulionienė Ž., Ryliškytė L., Šubkovas E., Dženkevičiūtė V., Janavičienė S., Badarienė J., Šimaitis A. Vascular dysfunction and wall structural changes in the assessment of cardiovascular risk: are we ready for “more soft” arterial damage criteria? *Seminars in Cardiology* 2004;10(2):53-62. Index Copernicus <http://www.indexcopernicus.com/>
- P9. Laucevičius A., Ryliškytė L., Petrulionienė Ž., Kovaitė M., Misonis N. Photoplethysmographic assessment of the pulse wave: a blunted response to salbutamol in arterial hypertension and coronary heart disease. *Seminars in Cardiology* 2004;10(2):83-90. Index Copernicus <http://www.indexcopernicus.com/>
- P10. Janavičienė S., Laucevičius A., Šubkovas E., Petrulionienė Ž., Kibarskis A., Ryliškytė L. Calcium antagonist lercanidipine improves endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery in patients with proved coronary vasospasm. *Seminars in Cardiology* 2005;11(1):15-23. Index Copernicus <http://www.indexcopernicus.com/>



- P11. Laucevičius A., Ryliškytė L., Petrulionienė Ž., Badarienė J., Dženkevičiūtė V., Janavičienė S. Core and concomitant components of the metabolic syndrome according to their relation to the insulin resistance indexes in patients with suspected metabolic syndrome. *Seminars in Cardiology* 2006;12(2):74-82. Index Copernicus <http://www.indexcopernicus.com/>
- P12. Grigalionienė K., Berezniakovas A., Kučinskas V., Kučinskienė Z., Petrulionienė Ž. PON1 ir IL-6 genų genetinių žymenų asociacija su paveldimu polinkiu sirgti ateroskleroze. *Laboratorinė medicina* 2007;9(3):109-114. Index Copernicus <http://www.indexcopernicus.com/>
- P13. Grigalionienė K., Pauža P., Kučinskas V., Kučinskienė Z., Petrulionienė Ž. Apolipoproteino E, kepenų lipazės genų ir jų alelinių variantų asociacija su paveldimu polinkiu sirgti ateroskleroze. *Laboratorinė medicina* 2007;9(3):124-129. Index Copernicus <http://www.indexcopernicus.com/>
- P14. Kovaitė M., Petrulionienė Ž., Ryliškytė L., Badarienė J., Dženkevičiūtė V., Čypienė A., Laucevičius A., Polena S., Gintautas J. Systemic assessment of arterial wall structure and function in metabolic syndrome. *Proceedings of the Western Pharmacology Society* 2007;50:123-130. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- P15. Čypienė A., Laucevičius A., Venalis A., Ryliškytė L., Dadonienė J., Petrulionienė Z., Kovaitė M., Laskova V., Gintautas J. Non-invasive Assessment of Arterial Stiffness Indices by Applanation Tonometry and Pulse Wave Analysis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with TNF- $\alpha$  Blocker Remicade (influximab). *Proceedings of the Western Pharmacology Society* 2007; 50:119-122. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

#### STRAIPSNIAI

recenzuojamuose periodiniuose, tęstiniuose arba vienkartinuose mokslo leidiniuose

- P16. Petrulionienė Ž. Antrinė koronarinės širdies ligos prevencija. *Kardiologijos seminarai* 1996;2(3):81-95.
- P17. Kučinskienė Z., Petrulionienė Ž. Lipidai ir lipoproteinai kaip aterosklerozės rizikos faktoriai, lipidų apykaitos sutrikimų korekcija. *Kardiologijos seminarai* 1997;3(2):60-70.
- P18. Kučinskienė Z., Petrulionienė Ž., Dikčiūtė R., Laucevičius A., Valiūnienė J., Budrionienė R., Valatkaitė A., Razinkovienė L., Kulakauskienė J. Vitamino E įtaka kraujo serumo lipidų peroksidacijos rodikliams ir kardioprotekcijai. *Kardiologijos seminarai* 1997;3(3):97-100.
- P19. Petrulionienė Ž., Laucevičius A. Nauji statinų veikimo mechanizmai. *Kardiologijos seminarai* 1998;4(2):71-8.
- P20. Laucevičius A., Petrulionienė Ž. Kraujagyslių endotelio disfunkcija ir ankstyvosios aterosklerozės diagnostikos bei gydymo strategija. *Lithuanian Journal of Cardiology* 1999;6(1):257-63.
- P21. Laucevičius A., Žukauskienė I., Vidugirienė R., Petrulionienė Ž. Pirmoji paros ambulatorinio arterinio kraujo spaudimo monitoravimo patirtis. *Kardiologijos seminarai* 1999;5(2):98-100.
- P22. Petrulionienė Ž., Griškevičius A., Laucevičius A., Kučinskienė Z. Kompleksinis sunkios hiperlipoproteinemijos gydymas. *Lithuanian Journal of Cardiology* 1999;6(1):193-7.
- P23. Petrulionienė Ž., Laucevičius A. Statina - kas slypi po lipidų mažinimu? *Lithuanian Journal of Cardiology* 1999;6(1):252-6.
- P24. Petrulionienė Ž., Laucevičius A., Dženkevičiūtė V., Kojelienė J., Grinevičienė A., Aizenienė L., Steponėnienė R. 10 mg atorvastatino poveikis segančiųjų išemine širdies liga ir dislipidemija lipidogramos parametrams. *Lithuanian Journal of Cardiology* 1999;6(1):61-5.

- P25. Aizenienė L., Laucevičius A., Petrulionienė Ž., Dženkevičiūtė V., Badarienė J. Carotid intimal-medial thickness in healthy Vilnius men and individuals with coronary artery disease. *Kardiologijos seminarai* 2000;6(4):26-9.
- P26. Laucevičius A., Petrulionienė Ž., Kučinskienė Z., Dženkevičiūtė V. Fluvastatin and antioxidants in acute coronary syndrome. *Kardiologijos seminarai* 2000;6(2):40-3.
- P27. Petrulionienė Ž. Kardiovaskulinės rizikos įvertinimas. *Kardiologijos seminarai* 2000;6(4):7-10.
- P28. Badarienė J., Petrulionienė Ž., Dženkevičiūtė V., Matelytė V. Pacientų, sergančių koronarine širdies liga, hiperhomocisteinijos dažnis ir jos ryšys su kitais rizikos faktoriais. *Kardiologijos seminarai* 2001;7(3):62-4.
- P29. Bagdonaitė L., Laucevičius A., Kučinskienė Z., Petrulionienė Ž., Dženkevičiūtė V. Increase of Soluble and Leukocyte Surface Adhesion Molecules and Cytokines in Patients with Coronary Heart Disease. *Acta medica Lituanica* 2001;8(1):77-80.
- P30. Dženkevičiūtė V., Petrulionienė Ž., Laucevičius A., Aizenienė L., Badarienė J. Koronarine širdies liga sergančių pacientų aterosklerozės išplitimas miego ir šlaunies arterijose. *Kardiologijos seminarai* 2001;7(2):12-5.
- P31. Laucevičius A., Petrulionienė Ž., Ryliškytė L., Zakarkaitė D., Stravinskienė D. Ultragarinio žasto arterijos reaktyvumo tyrimo metodiniai aspektai ir pirmasis klinikinis patyrimas. *Kardiologijos seminarai* 2001;7(2):5-11.
- P32. Petrulionienė Ž., Dženkevičiūtė V., Aizenienė L., Badarienė J., Laucevičius A. Short-term efficacy and safety of generic formulations of simvastatin and lovastatin in patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia. *Baltic Atherosclerosis Journal* 2001;(2):35-7.
- P33. Badarienė J., Petrulionienė Ž., Laucevičius A. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių įtaka aterosklerozės progresavimui pacientams, sergantiems vienos vainikinės arterijos liga. *Kardiologijos seminarai*. 2002; 8(4): 17-9.
- P34. Laucevičius A., Petrulionienė Ž. Metabolinis sindromas bendra endokrinologijos ir kardiologijos problema. *Kardiologijos seminarai* 2002;8(2):12-8.
- P35. Laucevičius A., Ryliškytė L., Petrulionienė Ž., Kovaitė M., Misonis N. First experience with salbutamol - induced changes in the photoplethysmographic digital volume pulse. *Kardiologijos seminarai* 2002;8(1):87-93.
- P36. Petrulionienė Ž. Diabetinė dislipidemija. *Kardiologijos seminarai* 2002;8(2):25-9.
- P37. Petrulionienė Ž. Priešaterosklerozinis kardiovaskulinių medikamentų poveikis. *Kardiologijos seminarai* 2002;8(1):34-8.
- P38. Ryliškytė L., Petrulionienė Ž., Laucevičius A., Kovaitė M. Rizikos veiksnių ir endotelio funkcijos įvertinimas sergantiesiems diabetu ir metaboliniu sindromu. *Kardiologijos seminarai* 2002;8(2):68-72.
- P39. Laucevičius A., Steponėnienė R., Petrulionienė Ž. Suaugusių pirminės arterinės hipertenzijos diagnostika ir gydymas. *Pediatrija* 2006;(2):98-110.

#### KITOS PUBLIKACIJOS

- P41. Petrulionienė Ž. Arterinio kraujospūdžio matavimo technika. *Sveikata* 2000;(11):13-5.
- P42. Petrulionienė Ž. Aterosklerozė - pagrindinė koronarines širdies ligos priežastis. *Sveikata* 2000;(11):16-8.
- P43. Petrulionienė Ž. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai. *Sveikata* 2000;(11):18-22.
- P44. Laucevičius A., Petrulionienė Ž. Arterinė hipertenzija ir jos gydymas. *Sveikata* 2003;(6-7):21-30.
- P45. Petrulionienė Ž., Rinkūnienė E. Europos kardiovaskulinių ligų prevencijos klinikinės nuorodos. *Internistas* 2004;(1):14-7.

- P46. Dženkevičiūtė V., Petrulionienė Ž. Ankstyvos aterosklerozės diagnostika - miego arterijų ultragarsinis ištyrimas. *Internistas* 2004;(4):45-9.
- P47. Petrulionienė Ž. Sergančiųjų metaboliniu sindromu, šeimine hipercholesterolemija ir arterine hipertenzija dislipidemijos gydymas. *Internistas* 2004;(4):50-3.
- P48. Badarienė J., Petrulionienė Ž. Homocisteinas ir jo reikšmė klinikinėje praktikoje. *Internistas* 2004;(5):56-61.
- P49. Petrulionienė Ž. Dislipidemijų gydymas vaistų deriniais. *Internistas* 2004;(6):52-7.
- P50. Kovaitė M., Petrulionienė Ž. AKFI papildomas veikimas, lemiantis antrinę širdies ir kraujagyslių ligų profilaktiką. *Lietuvos gydytojų žurnalas* 2008 (3):28-30.

#### VADOVĖLIAI, MOKOMOSIOS KNYGOS IR MOKOMOSIOS PRIEMONĖS

- P50. Ryliškytė L., Petrulionienė Ž., Laucevičius A. Kraujagyslių endotelio funkcijos tyrimai // Doplerinė ultragarsinė diagnostika 2004: Mokomoji priemonė / Red. kol-ja: N. Balčiūnas, prof. A. Laucevičius. - V., 2004. - P. 204-212. ISBN 9955960027
- P51. Dženkevičiūtė V., Petrulionienė Ž. Ankstyvos aterosklerozės diagnostika - intimos-medijos storio matavimas // Doplerinė ultragarsinė diagnostika 2004: Mokomoji priemonė / Red. kol-ja: N. Balčiūnas, prof. A. Laucevičius. - V., 2004. - P. 213-21. ISBN 9955960027
- P52. Petrulionienė Ž. Mažinkime širdies ligų riziką / 2-a pataisyta laida. Recenzavo: prof. A. Laucevičius, prof V. Žvironaitė. - Vilnius: Margi raštai, 2005.-140 p.:iliustr. ISBN 9986-09-285-X
- P53. Laucevičius A., Nemickas R., Petrulionienė Ž. Klinikinės kardiologijos pagrindai: Mokomoji knyga. - Vilnius: UAB "Vaistų žinios", 2008, 160 p. ISBN 978-9955-884-14-9