

Univerza
v Ljubljani *Medicinska*
fakulteta



Amela Kabaklić

**UČINEK STATINOV NA DELOVANJE ENDOTELIJA PRI BOLNIKI
Z ANGINO PEKTORIS IN NORMALNIM KORONAROGAMOM**

Doktorska disertacija

Ljubljana, 2017



Amela Kabaklić

**UČINEK STATINOV NA DELOVANJE ENDOTELIJA PRI BOLNIKI
H Z ANGINO PEKTORIS IN NORMALNIM KORONAROGAMOM**

Imenovanje mentorja na seji senata dne: 09.11.2011

Komisija za oceno in zagovor imenovana na seji senata dne: 10.04.2017

Datum zagovora: 12.05.2017

Mentor: Prof. dr. Zlatko Fras, dr.med.

Predsednik komisije: Prof. dr. Pavel Poredoš, dr.med., višji svetnik

Član: Prof. dr. Andreja Sinkovič, dr.med., svetnica

Član: Prof. dr. Igor Kranjec, dr.med.

KAZALO

| | |
|--|-----------|
| 1. POVZETEK | 4 |
| 2. ABSTRACT | 6 |
| 3. RAZLAGA KRATIC | 8 |
| 4. ANGINA PEKTORIS OB NORMALNEM KORONARNEM ANGIOGRAMU | 10 |
| 4.1. UVOD..... | 10 |
| 4.2. TERMINOLOGIJA..... | 10 |
| 4.3. PATOGENEZA ANGINE PEKTORIS OB NORMALNEM KORONAROGAMU..... | 11 |
| 4.4. EPIDEMIOLOGIJA..... | 13 |
| 4.5. KLINIČNA SLIKA..... | 13 |
| 4.6. DIAGNOSTIKA..... | 13 |
| 4.7. ZDRAVLJENJE..... | 14 |
| 4.7.1. IZOBRAŽEVANJE BOLNIKOV..... | 15 |
| 4.7.2. SPREMEMBA ŽIVLJENSKEGA SLOGA IN OBVLADOVANJE DEJAVNIKOV TVEGANJA ZA SRČNOŽILNE BOLEZNI..... | 15 |
| 4.7.3. ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI..... | 15 |
| 4.7.3.1. KLASIČNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE AP..... | 15 |
| 4.7.3.2. NOVEJŠA PROTIISHEMIČNA IN DRUGA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE AP..... | 15 |
| 4.7.3.3. STATINI..... | 16 |
| 4.8. PROGNOZA..... | 17 |
| 5. NAMEN DELA IN HIPOTEZE | 19 |
| 6. BOLNIKI IN METODE | 20 |
| 6.1. BOLNIKI..... | 20 |
| 6.2. ANAMNEZA IN KLINIČNI PREGLED..... | 21 |
| 6.3. LABORATORIJSKE PREISKAVE..... | 21 |
| 6.4. ULTRAZVOČNO MERJENJE OD ENDOTELIJA ODVISNE VAZODILATACIJE BRAHIALNE ARTERIJE PO POVEČANEM PRETOKU..... | 22 |
| 6.5. MERJENJE ENDOTELIJSKEGA DELOVANJA V PODROČJU MIKROCIRKULACIJE Z METODO ENDOPAT (PAT = PERIFERNA ARTERIJSKA TONOMetriJA)..... | 23 |
| 6.6. VPRAŠALNIK V ZVEZI Z ANGINO PEKTORIS OBLIKOVAN V SEATTLE-U, ZDA (THE SEATTLE ANGINA QUESTIONNAIRE (SAQ))..... | 24 |
| 6.7. VPRAŠALNIK EUROQUOL-5D..... | 24 |
| 6.8. STATISTIČNE METODE..... | 24 |
| 7. REZULTATI | 25 |
| 8. RAZPRAVA | 43 |
| 9. ZAKLJUČEK | 49 |
| 10. REFERENCE | 50 |
| 11. ZAHVALE | 55 |

1. POVZETEK

Angina pectoris (AP) pomeni prsno bolečino, ki nastane zaradi ishemije srčne mišice in je najpogosteje posledica aterosklerotično spremenjenih epikardnih koronarnih arterij. Pri 20-30 % bolnikov s klinično sliko tipične AP, ki je bila potrjena s predhodnim pozitivnim testiranjem na ishemijo srčne mišice, ugotovijo normalen koronarogram oz. neobstruktivno aterosklerotično prizadetost koronarnih arterij [1], [2], [3].

Prognoza bolnikov z AP in normalnim koronarnim angiogramom je glede na izsledke zadnjih raziskav slabša kot v splošni populaciji, hkrati pa ti bolniki pogosto iščejo zdravstveno pomoč zaradi ponavljajoče se simptomatike, ki pomembno slabša kakovost njihovega življenja. Posledice so med drugim tudi ponavljajoče, nenazadnje tudi drage neinvazivne in invazivne diagnostične preiskave.

Ena od možnih patofizioloških osnov sindroma AP ob normalnem koronarnem angiogramu bi lahko bilo moteno delovanje endotelija (endotelijska disfunkcija), saj lahko pri teh bolnikih ugotovimo zmanjšan dilatacijski odziv in povečano arterijsko upornost.

Statini imajo poleg vpliva na koncentracije krvnih maščob izražene tudi številne druge, t.im. pleiotropne učinke na arterijsko žilno steno, med katere sodijo izboljševanje endotelijskega delovanja (funkcije), aktivacija sistema encima sintaze dušikovega oksida v žilnem endoteliju (eNOS), zaviranje vnetja, stabilizacija aterosklerotičnih leh, antitrombotični učinki in antioksidativni učinki.

Osnovni namen našega dela je bil z intervencijsko klinično raziskavo pri bolnikih s klinično sliko AP, neinvazivno objektivno potrjeno ishemijo srčne mišice in normalnim koronarogramom ugotoviti, ali in na kakšen način zdravljenje z atorvastatinom vpliva na endotelijsko delovanje v velikih perifernih prevodnih arterijah ter mikrocirkulaciji, kakovost življenja in pogostost napadov AP.

Z raziskavo smo želeli prispevati tudi k izboljšanju razumevanja, diagnostičnih možnosti, zdravljenja in preprečevanja zapletov pri bolnikih z AP in normalnim koronarogramom.

Na opisanih osnovah smo v pričujočo randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano raziskavo, ki je trajala 6 mesecev, vključili 58 bolnikov z AP, neinvazivno potrjeno miokardno ishemijo in normalnim koronarogramom. Primerjali smo učinke atorvastatina (20 mg/dan) in placeba na delovanje endotelija v velikih prevodnih perifernih arterijah in mikrocirkulaciji.

Arterijsko endotelijsko funkcijo smo ocenjevali z ultrazvočnimi meritvami od endotelija odvisne in neodvisne vazodilatacije brahialne arterije (FMD in NMD), mikrocirkulacijo pa z uporabo tehnike periferne arterijske tonometrije oziroma merjenjem indeksa reaktivne hiperemije (RHI) kot kazalca endotelijske funkcije in avgmentacijskega indeksa (AI), kot kazalca togosti arterij.

Vpliv AP na kakovost življenja smo ocenjevali s pomočjo dveh standardiziranih vprašalnikov, SAQ (Seattle Angina Questionnaire) in EuroQol 5D (Euro Quality of Life Questionnaire 5D).

Na začetku študije smo ugotavljali endotelijsko disfunkcijo brahialne arterije pri 91,4%, neustrezne vrednosti RHI pa le pri 41% preiskovancev. V skupini bolnikov, ki so tekom raziskave prejeli atorvastatin, smo ob kontrolnih meritvah po treh oziroma šestih mesecih zdravljenja izmerili znatno izboljšanje endotelijskega delovanja v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (+120,8 vs. -21,2%, in +70,8 vs. -1,9%, $p < 0.001$ za obe primerjavi). Zdravljenje z atorvastatinom ni povzročilo statistično pomembnih sprememb RHI, smo pa v aktivno zdravljeni skupini preiskovancev ugotovili močan, sicer statistično nesignifikanten trend izboljševanja izmerjenih vrednosti AI (normaliziranih na frekvenco 75 srčnih utripov/minuto) (-114,49% v skupini, v kateri so bolniki prejeli atorvastatin vs. -30,77% v skupini s placebom, $p = 0,077$).

V obdobju raziskave med študijskima skupinama nismo ugotavljali statistično pomembnih razlik v zvezi s kakovostjo življenja, smo pa opazovali trend izboljšanja skoraj vseh opazovanih spremenljivk.

V naši klinični raziskavi smo pri bolnikih z AP in normalnim koronarogramom ugotovili, da zdravljenje z zmernim odmerkom atorvastatina pomembno izboljša od endotelija odvisno vazodilatacijo (FMD) brahialne arterije. Ta prvenstveni izsledki potrjuje ugoden učinek atorvastatina na endotelijsko funkcijo velikih prevodnih arterij pri teh bolnikih, kar omogoča sklepanje o možnih pozitivnih učinkih tudi v koronarnih arterijah.

Nismo pa z našo raziskavo, v kateri smo pri tej skupini bolnikov med prvimi v svetu uporabili metodo merjenja PAT digitalnih arterij, ugotovili povezanosti tega učinka z izboljšanjem endotelijskega delovanja na ravni periferne mikrocirkulacije. Nepovezanost rezultatov meritev pridobljenih z različnima tehnikama bi lahko bila bodisi posledica dejstva, da z njima v resnici vrednotimo različne vidike bolezenskega procesa v žilni steni, ali pa, da so poleg znanih, s tem v zvezi tudi še neprepoznani (pato)fiziološki dejavniki, ki so bolj izraženi le v enem od vrednotenih arterijskih žilnih segmentov oziroma organskih povirij.

S pričujočo raziskavo nismo nedvoumno potrdili pričakovanih pozitivnih učinkov zdravljenja z atorvastatinom na kakovost življenja pri bolnikih z AP in normalnim koronarogramom, smo pa kljub statistično nepomembnim razlikam v obeh skupinah ugotavljali trend izboljšanja v skoraj vseh domenah uporabljenih standardiziranih vprašalnikov (SAQ in EuroQol 5D). Pridobljene izsledke je mogoče razložiti s sočasno zagotovljenim zelo homogenim zdravljenjem z drugimi zdravili, boljšim nadzorom nad znanimi pomembnimi dejavniki tveganja (boljša urejenost arterijske hipertenzije, bolj redna telesna aktivnost) in omogočenjem pogostejših obiskov pri zdravniku tekom raziskave.

2. ABSTRACT

Angina pectoris (AP) is a clinical manifestation of myocardial ischemia and is most often the result of stenotic atherosclerotic changes in the epicardial coronary arteries, while normal angiogram and/or non-obstructive stenosis of the coronary arteries are detected in 20-30% of patients with angina pectoris and previously noninvasively detected myocardial ischemia [1], [2], [3].

According to the results of recent studies the prognosis of patients with AP and normal coronary angiogram is worse than in the general population, in addition, these patients often seek medical help because of recurrent symptoms which significantly deteriorate quality of their lives.

Reduced dilation response and increased arterial resistance in patients with angina pectoris and normal coronary angiogram indicate that endothelial dysfunction could serve as pathophysiological basis for this syndrome.

In addition to blood cholesterol lowering effect, statins have also so-called pleiotropic effects, which include improvement of endothelial function, inhibition of inflammation, activation of the enzyme nitric oxide synthase in vascular endothelium, stabilisation of atherosclerotic plaque, anti-oxidative and antithrombotic effects.

The primary purpose of our intervention clinical study in patients with angina pectoris, non-invasively confirmed myocardial ischemia and normal coronary angiogram was to evaluate the effects of atorvastatin on endothelial function in large conduit peripheral arteries and microcirculation, as well as effects on quality of life and frequency of angina attacks.

With this research we were intended to contribute to improve our understanding of diagnostic, therapeutic and prevention of complications options in patients with AP and normal coronary angiogram.

On this basis we included 58 patients with angina pectoris, non-invasively confirmed myocardial ischemia and normal coronary angiogram into our double-blind, randomized, placebo controlled study. The effect of once daily 20 mg atorvastatin on endothelial function in large conduit arteries and microcirculation was compared to placebo for a total 6 months.

Arterial endothelial function was evaluated by flow-mediated dilation (FMD) and no-flow mediated dilation (NMD) of the brachial artery, while microcirculation was assessed by peripheral arterial tonometry (EndoPAT) measuring reactive hyperaemia index (RHI) indicating microcirculatory endothelial function, as well as augmentation index (AI), which can be used also as indicator of arterial stiffness. The impact of angina on the quality of life was monitored by using two widely known, standardised questionnaires, Seattle Angina Questionnaire (SAQ) and EuroQol5D.

Brachial artery endothelial dysfunction was found in 91,4% of patients at the study entry, while subnormal RHI was present in only 41%. In patients treated with atorvastatin (A group) we found an important improvement of FMD in comparison with placebo group (P group), both at 3 and 6 months (+120,8 vs. -21,2%, and +70,8 vs. -1,9%, respectively, $p < 0.001$ for both). At the same time no difference was detected in RHI, while interestingly, the value of AI (normalized to heart rate) showed a strong trend of improvement (although statistically insignificant) towards the end of the follow-up in patients who were treated with atorvastatin (-114,49% in A group vs. -30,77%, in P group, $p = 0,077$). No significant differences in quality of life between the A and P groups were found, despite the trend of improvement was detected in almost all observed variables.

In our clinical study we found that treatment with moderate dose of atorvastatin cause an important improvement of FMD of brachial artery in patients with AP and normal coronary angiogram. This primary finding confirms the beneficial effect of atorvastatin on endothelial function of large conduit arteries in these patients, which leads to the conclusion about the possible positive effects of atorvastatin in the coronary arteries also. With the present study the method of measuring PAT of digital arteries was used for the first time ever in patients with AP and normal coronary angiogram. However, we have not discovered a beneficial effect of atorvastatin on endothelial function at the level of peripheral microcirculation.

The absence of correlation of the results obtained with different measurement techniques could either be due to the fact that using them we actually evaluate different aspects of the disease process in the vascular wall, or due to the fact that in addition to well-known there are still unrecognized (patho-) physiological factors more expressed or present only in one of the studied segments of the arterial vascular tree.

The present study did not clearly confirm the expected positive effects of atorvastatin treatment on the quality of life in patients with AP and normal coronary angiogram. However, despite statistically nonsignificant differences, we observed the trend of improvement in almost all domains of the standardized questionnaires used (SAQ in EuroQol 5D).

Finally, the results obtained could be explained also by the simultaneously guaranteed quite homogeneous pharmacological treatment, better control of well known major cardiovascular risk factors (e.g. better regulation of arterial hypertension, more regular physical activity) and more frequent visits to the doctor assured during the study performance.

3. RAZLAGA KRATIC

ACE – encim angiotenzinska konvertaza (iz angl. angiotensin converting enzyme)

AI - avgmentacijski indeks

AI/75 - avgmentacijski indeks normaliziran na srčno frekvenco 75 utripov na minuto

ALT - alanin aminotransferaza

AP - angina pektoris

AST - aspartat aminotransferaza

CA - koronarna angioskopija (iz angl. coronary angiography)

CFR - srčna prekrvitvena rezerva (iz angl. cardiac flow reserve)

CK - kreatin kinaza (iz angl. creatine kinase)

EDTA - etilen diamin tetraetanojska kislina (iz angl. ethylenediaminetetraenoic acid)

EKG - elektrokardiogram

eNOS-encim endotelijska sintaza dušikovega oksida

FFR - določanje deleža rezervnega pretoka (iz angl. fractional flow reserve)

FMD - od endotelija odvisna vazodilatacija (iz angl. flow-mediated dilation)

Gama GT - gama-glutamil transpeptidaza

GTN - gliceriltrinitrat

HbA1C - glikirani hemoglobin

HbA1C (IFCC) - glikirani hemoglobin, standardiziran po Mednarodni federaciji za klinično kemijo in laboratorijsko medicino (iz angl. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)

HDL - holesterol v lipoproteinih velike gostote (iz angl. high density lipoproteins)

ITM - indeks telesne mase

IVUS - znotrajžilni ultrazvok (iz angl. intravascular ultrasound)

LAD - leva sprednja descendenta koronarna arterija (iz angl. left anterior descending artery)

LDH - laktatna dehidrogenaza

LDL - holesterol v lipoproteinih nizke gostote (iz angl. low density lipoproteins)

NMD - od endotelija neodvisna vazodilatacija (iz angl. nitroglycerine mediated dilation)

NO - dušikov oksid (iz angl. nitric oxide)

NTproBNP - N-terminalni pro B tip natriuretični peptid

NYHA - združenje za srce iz New Yorka (iz angl. New York Heart Association)

OCT - optična koherence tomografija (iz angl. optical coherence tomography)

oGF - ocenjena glomerulna filtracija

oPG - ocenjena povprečna glikemija

PAT - periferna arterijska tonometrija (iz angl. peripheral arterial tonometry)

PET CT - pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (iz angl. positron emission tomography–computed tomography).

RHI - indeks reaktivne hiperemije (iz angl. reactive hyperemia index)

SAQ - vprašalnik o angini izdelan v Seattlu, ZDA (iz angl. Seattle Angina Questionnaire)

SPECT s Tc-99m - enofotonska pozitronska emisijska tomografija s tehnejem 99m. (iz angl. single-photon emission computed tomography with Technetium-99m)

SR - hitrost sedimentacije eritrocitov

VLDL - holesterol v lipoproteinih zelo nizke gostote (iz angl. very low density lipoproteins)

4. ANGINA PEKTORIS OB NORMALNEM KORONARNEM ANGIOGRAMU

4.1. UVOD

Angina pectoris (AP) je klinična pojavna oblika ishemične srčne bolezni in pomeni prsno bolečino, ki nastane zaradi ishemije srčne mišice. Najpogosteje je posledica aterosklerotično spremenjenih epikardnih koronarnih arterij. Pri 20-30 % bolnikov s klinično sliko tipične AP, ki je bila potrjena s predhodnim pozitivnim testiranjem na ishemijo srčne mišice in pri katerih je bila opravljena koronarografija, ugotovijo normalen koronarogram oziroma neobstruktivno aterosklerotično prizadetost koronarnih arterij [1], [2], [3].

Vzroke prsne bolečine ob normalnem koronarnem angiogramu lahko anatomsko razvrstimo v tri večje skupine:

- bolezensko prizadetost epikardnih arterij,
- mikrovaskularno koronarno disfunkcijo in
- nekoronarno bolezen.

Epikardna bolezen vključuje endotelijsko disfunkcijo, spazem koronarnih arterij in/ali mišični most (dinamična zožitev koronarne arterije zaradi mišičnega snopa, ki premošča del koronarne arterije). Pri koronarni mikrovaskularni disfunkciji gre za okrnjeno oskrbo srčne mišice s kisikom zaradi bolezenskih stanj na ravni arteriol ali kapilar. Lahko je primarna ali sekundarna (zaradi kardiomiopatije, arterijske hipertenzije, infiltrativne bolezni, bolezni zaklopk). Nekoronarna bolezen oziroma prsna bolečina nesrčne etiologije vključuje vpletenost drugih organskih sistemov (kot npr. pljuč, prebavil, kosti in mišic, perifernega živčevja) [4].

4.2. TERMINOLOGIJA

Poimenovanje različnih bolezenskih stanj in kliničnih slik sindroma AP ob angiografsko normalnih koronarnih arterijah se v literaturi uporablja nedosledno. Širok razpon opredelitev, ki predstavlja pomembno omejitev pri interpretaciji izidov raziskav, določanju pojavnosti, izbiri načina zdravljenja in vodenju teh bolnikov je posledica številnih vključitvenih in izključitvenih kriterijev. Vse navedeno je razlog še vedno nedokončanega iskanja splošno sprejete definicije.

V literaturi in klinični praksi se tako srečujemo z različnimi poimenovanji oziroma opredelitvami:

1. Angina pectoris ob normalnih koronarnih arterijah je stanje, za katerega sta edina pogoja simptomatika AP in normalen koronarogram (stanje predstavlja tudi t.im. kardialni sindrom X v širšem pomenu).

2. Mikrovaskularna angina pectoris se nanaša na bolezensko stanje za katerega je značilna AP (oziroma dokaz miokardne ishemije) ob dokazani koronarni mikrovaskularni disfunkciji. Trenutno je pojem »mikrovaskularna angina« precej široko sprejeto poimenovanje za vsako stanje, pri katerem k razvoju miokardne ishemije prispeva mikrovaskularna disfunkcija.

3. Kardialni sindrom X je klinični sindrom, za katerega je značilna obremenitvena AP, na ishemijo pozitivno obremenitveno testiranje (z ali brez opravljenih perfuzijskih diagnostičnih metod) ter normalen koronarogram, brez znakov za spontan ali z ergonovinom oziroma acetilholinom izzvan spazem koronarnih arterij. Dodaten pogoj za postavitev diagnoze kardialnega sindroma X je tudi izključitev drugih, nekardialnih vzrokov prsne bolečine [5].

Bolezen malih žil je posebna bolezenska entiteta, pogojena s histološko dokazljivim patomorfološkim substratom.

4.3. PATOGENEZA ANGINE PEKTORIS OB NORMALNEM KORONAROGAMU

Patogeneza AP pri bolnikih, pri katerih je bila miokardna ishemija potrjena z neinvazivnimi preiskavami in imajo angiografsko normalen koronarogram, ni povsem pojasnjena. Splošno sprejeta verjetna vzroka sta funkcionalna prizadetost koronarne mikrocirkulacije in/ali nezadostna koronarna prekrvitvena rezerva [6], [7]. Kot možen vzrok, ki pa se ne izključuje z miokardno ishemijo zaradi koronarne mikrovaskularne disfunkcije, opisujejo tudi povečano odzivnost na intrakardialno bolečino – t.im. sindrom (pre)občutljivega srca [8], [9], [10], [11], [12].

Nasprotujoča si mnenja v zvezi z patogenezo so lahko do določene mere pogojena tudi s pomanjkanjem ustreznih diagnostičnih metod za prikaz mikrocirkulacije. Ishemija je posledica koronarne mikrovaskularne disfunkcije zaradi zmanjšane koronarne prekrvitvene rezerve. Za zmanjšanje koronarne rezerve naj bi bila odgovorna po srčni mišici neenakomerno razporejena neprimerna konstrikcija prearteriolarnega žilja. Funkcionalna motnja v koronarni mikrocirkulaciji je glede na izsledke dosedanjih raziskav verjetno posledica neustreznega endotelijskega uravnavanja, ki se lahko kaže kot nezadosten vazodilatacijski odziv na presnovne in farmakološke dražljaje in/ali preobčutljivost na vazokonstriksijske dražljaje [13].

Žilni endotelij ima številne pomembne funkcije, vključno z regulacijo krvnega pretoka, žilnega tonusa in prepustnosti žilne stene [14]. Endotelij uravnava žilni tonus s sproščanjem bodisi vazodilatacijskih ali vazokonstriksijskih snovi. Najpomembnejši endogeni vazodilatator, ki nastaja v endotelijskih celicah je dušikov oksid (NO) [15]. NO nastane iz L-arginina pod vplivom encimov imenovanih NO sintaze. NO, ki se sprošča iz endotelijskih celic kot odgovor na strižno napetost ima pomembno vlogo

pri vazodilataciji spodbujeni s pretokom. NO z difuzijo prehaja do gladkomišičnih celic v žilni steni, kjer prek aktivacije gvanilat ciklaze povzroči vazodilatacijo [16]. NO vpliva tudi na strukturo žilne stene, saj zavira proliferacijo žilnih gladkomišičnih celic [17]. Endotelij deluje tudi na način, ki je od NO neodvisen, in pri katerem vpliva na žilni tonus z depolarizacijo gladkomišičnih celic v žili. Vazokonstrikcijo povzročajo predvsem endotelin, vazokonstriktorski prostanoidi in angiotenzin II [18].

Sprememba endotelijske funkcije je eden izmed najbolj zgodnjih pokazateljev okvare žilne stene. Dokažemo jo lahko že pred pojavom morfoloških aterosklerotičnih sprememb [16]. Opisali so jo tako pri bolnikih z jasno izraženo aterosklerozo koronarnih arterij, kakor tudi pri osebah, ki so sicer še brez morfoloških aterosklerotičnih sprememb, a s prisotnimi dejavniki tveganja zanjo, kot na primer hiperholesterolemijo [19], [20], [21], [22], kajenjem [23], [24], [25], arterijsko hipertenzijo [26], sladkorno boleznijo ali družinsko anamnezo koronarne srčne bolezni [27]. Napredovanje endotelijske disfunkcije je povezano tudi s stopnjo izraženosti in trajanjem izpostavljenosti naštetim dejavnikom tveganja [16]. Endotelijska disfunkcija je dober pokazatelj napredovanja ateroskleroze in tveganja za koronarne dogodke [28], [29]. Okvara endotelija ustvari ustrezne razmere za aktivacijo in adhezijo levkocitov in trombocitov ter aktivacijo citokinov, kar poveča prepustnost žilne stene za oksidirane lipoproteine in vnetne mediatorje [16], [30]. Sledi strukturna sprememba arterijske stene s proliferacijo gladkih mišičnih celic in nastanek aterosklerotičnih leh [16]. Ena od najbolj prepoznavnih oblik endotelijske disfunkcije je nesposobnost vazodilatacijskega odgovora arterij med različnimi provokacijskimi testi.

Koronarna mikrovaskularna disfunkcija je pogosto pridružena endotelijski disfunkciji perifernih prevodnih arterij in disfunkciji gladkih mišičnih celic v drugih organih (kot so bronhiji in možganska mikrocirkulacija), kar govori v prid teoriji, da bi lahko bila del generalizirane žilne bolezni [31], [32], [33], [34] [35].

Pri sindromu preobčutljivega srca gre za hipotezo, ki temelji na odsotnosti dokazov za srčnomišično ishemijo pri bolnikih z AP in normalnim koronarogramom, kljub tipični, pogosto ponavljajoči se anginozni simptomatiki. Pri bolnikih z AP in normalnim koronarogramom so ugotovili ponavljajoče bolečine ob pritiskanju katetra na steno desnega preddvora, pa tudi ob injekcijah fiziološke raztopine ali kontrastnega sredstva. Hiperalgizija bi lahko bila v tem primeru tudi posledica prevladujočega delovanja simpatičnega živčevja in/ali znižane aktivnosti endogenega opioidnega sistema [11], [36].

4.4. EPIDEMIOLOGIJA

Bolniki z AP ob normalnem koronarogramu so v povprečju mlajši od tistih z aterosklerotično koronarno boleznijo (povprečna starost ob diagnozi je 49 ± 9 let) [37], [38]. Številne raziskave so pokazale, da je bolezen pogostejša pri ženskah. Sullivan in sodelavci so v raziskavi, v katero je bilo vključenih 886 bolnikov z AP, ugotavljali normalen koronarogram pri kar 41 % žensk in 8% moških [39]. Jespersen in sodelavci so med bolniki z normalnim koronarogramom in stabilno AP (vključenih je bilo 11 223 bolnikov) ugotavljali pomembno večji delež žensk (20,1 %) v primerjavi z moškimi (10,9 %) [40]. V raziskavi, v katero je bilo vključenih 323 žensk s sumljivo ishemično prsno bolečino so pri kar 37 % bolnic ugotovili normalen koronarogram oziroma < 20% zožitev koronarnih arterij [41]. Pri bolnikih z AP ob normalnem koronarogramu so klasični dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni pogostejši kot v splošni populaciji. Raziskava WISE je v primerjavi s splošno populacijo pri bolnicah s to boleznijo pokazala statistično pomembno večji delež kajenja, arterijske hipertenzije, debelosti in sladkorne bolezni, pa tudi pozitivne družinske anamneze za ishemično bolezen srca [42].

4.5. KLINIČNA SLIKA

Le pri okoli polovici bolnikov naj bi šlo za simptomatiko tipične AP, pri ostalih lahko govorimo o atipičnem poteku. Bolečina se pojavlja načeloma med telesno obremenitvijo, vendar tudi v mirovanju, predvsem od polnoči do zgodnjih jutranjih ur [5]. Značilno je daljše trajanje bolečine, ki lahko po prenehanju telesne obremenitve ali psihičnega stresa vztraja tudi še 30 minut [6]. V primerjavi s klasično obremenitveno AP je pogosta slabša odzivnost na nitroglicerin [43]. Možna je tudi klinična slika akutnega koronarnega sindroma. Kar 9 do 14 % bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez trajnega dviga ST spojnice naj bi imelo < 50 % zožitev epikardialne koronarne arterije, polovica izmed njih pa povsem normalen koronarogram [44], [45], [46], [47], [48].

4.6. DIAGNOSTIKA

Ob kliničnem pregledu bolnika z AP in normalnim koronarogramom v fizikalnem statusu ni tipičnih ugotovitev. Posnetek EKG v mirovanju je pogosto normalen [5].

Med klasičnim obremenitvenim testiranjem na kolesu oziroma tekoči preprogi so v EKG tipični spusti veznice ST, ki sodijo med diagnostična merila. Zaradi sorazmerno slabe občutljivosti obremenitvenega testiranja pa odsotnost dinamike veznice ST seveda ne izključuje ishemične bolezni srca [13]. Obremenitvena perfuzijska scintigrafija srca lahko pokaže znake za reverzibilno ishemijo srčne mišice [5], obremenitvena ehokardiografija pa običajno ne pokaže motenj krčljivosti [49].

Koronarografija pokaže bodisi normalne koronarne arterije brez vidnih naplastitev ali hemodinamsko nepomembne zožitve epikardnih koronarnih arterij. Vendar pa so mnenja o tem, kaj je »normalen koronarogram« v literaturi deljena. Nekateri avtorji menijo, da pomenijo normalen koronarogram celo zožitve, ki dosegajo 49% lumna. Drugi pogojujejo diagnozo normalnega koronarograma z zožitvami med 30 in 50% tudi še s sočasno normalnim izvidom znotrajžilnega ultrazvoka oziroma IVUS (iz angl. intravascular ultrasound) in/ali normalno vrednostjo FFR (iz angl. fractional flow reserve) [5]. Za razliko od angiografije, ki nam omogoča le posredno informacijo o dogajanju v žilni steni, si lahko z uporabo IVUS neposredno ogledamo koronarne arterije, predvsem njihove stene, ocenimo vrste in dimenzije aterosklerotičnih leh v žilni steni ter opravimo različne meritve tako v zdravem delu žile, kakor tudi na mestu zožitev. FFR je preprosta, hitra in ponovljiva metoda, ki nam omogoči objektivni podatek o hemodinamski pomembnosti zožitve. Vrednost FFR pomeni razmerje med maksimalnim pretokom krvi v koronarni arteriji z zožitvijo in maksimalnim pretokom istega področja, če ista koronarna arterija ne bi imela zožitve. V klinični praksi sicer IVUS oziroma FFR uporabljamo prvenstveno z namenom izboljšanja odločanja pri izvajanju intervencijskih posegov ob angiografsko ugotovljenih vmesnih (oziroma intermediarnih) lezijah koronarnih arterij (v območju 50 – 70 % zožitev koronarne arterije) [50], [51].

Izvidi funkcijskih testov koronarne mikrocirkulacije so pogosto bolezenski (neustrezen vazodilatacijski in/ali vazokonstriksijski odziv) [5]. Pri bolnikih, pri katerih z neinvazivni slikovnimi metodami nismo uspeli dokazati ishemijske srčne mišice, bi bilo smiselno ovrednotiti koronarni pretok bodisi z določanjem koronarne rezerve ali indeksa mikrovaskularne upornosti [5]. Invazivna meritev koronarne prekrvitvene rezerve (CFR, iz angl. coronary flow reserve) z IVUS je zahtevna, dolgotrajna in povezana z večjim tveganjem za zaplete. Kot alternativa pride v poštev s transtorakalnim ultrazvokom izmerjen diastolični koronarni pretok v levi koronarni arteriji v mirovanju in nato še med največjo vazodilatacijo, ki jo dosežemo z intravenskim dajanjem adenoza [49]. Določanje CFR je možno tudi z uporabo PET CT [49]. Slikanje srca z magnetno resonanco uporabljajo trenutno za potrditev diagnoze pretežno v raziskovalne namene. Je edina trenutno dostopna neinvazivna metoda, ki omogoča oceno razporeditve koronarnega pretoka v srčni mišici [5], nimamo pa še jasnih dokazov ali lahko zanesljivo ovrednoti perfuzijske nepravilnosti povzročene z mikrovaskularno koronarno boleznijo [49].

4.7. ZDRAVLJENJE

Ker ne poznamo enovitega vzroka AP ob normalnem koronarogramu, tudi učinkovitega etiološkega zdravljenja za to bolezen nimamo. Tako kot pri vseh drugih oblikah stabilne koronarne bolezni sta poglavitna cilja zdravljenja zmanjševanje simptomatike in s tem izboljšanje kakovosti življenja ter

izboljšanje prognoze. Celostna obravnava vključuje izobraževanje bolnikov, spremembe življenjskega sloga, obvladovanje dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni ter zdravljenje z zdravili.

4.7.1. IZOBRAŽEVANJE BOLNIKOV

Izobraževanje bolnikov je nujen sestavni del zdravljenja. Z njim dosežemo boljše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju in izboljšamo njegovo učinkovitost.

4.7.2. SPREMEMBA ŽIVLJENSKEGA SLOGA IN OBVLADOVANJE DEJAVNIKOV TVEGANJA ZA SRČNOŽILNE BOLEZNI

Vsem bolnikom priporočamo opustitev kajenja, individualno prilagojeno zdravo prehrano (vključno z ustrežno dieto ob dislipidemiji, sladkorni bolezni, neustrezni telesni masi oziroma trebušni debelosti, itd.), vzdrževanje primerne telesne teže (priporočamo ITM < 25 kg/m²), redno telesno dejavnost, optimalno vodenje oziroma obvladovanje arterijske hipertenzije, ureditev psihosocialnih dejavnikov tveganja (stres, depresija, anksioznost, socialna ogroženost) ter ustrezno zdravljenje morebiti drugih pridruženih bolezni. Priporočljivo je tudi redno cepljenje proti gripi, zlasti pri starejših [49].

4.7.3. ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

4.7.3.1. KLASIČNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE AP

Ugoden učinek zdravljenja z različnimi klasičnimi zdravili, ki so priporočena v zdravljenju AP (nitrati, zaviralci beta receptorjev, zaviralci kalcijevih kanalčkov) so potrdili v več različnih raziskavah, čeprav so mnenja o njihovi dejanski učinkovitosti pri bolnikih z AP in normalnim koronarogramom še vedno deljena. Kratkodelujoči nitrati so smiselni za simptomatsko zdravljenje napadov AP, vendar so pogosto le delno učinkoviti. Delujejo kot donor NO, s čemer povzročijo sistemsko in koronarno vazodilatacijo [49]. Zaviralci receptorjev beta delujejo protiishemično, učinek je povezan z zmanjševanjem srčne frekvence, krvnega tlaka in krčljivosti, kar vse vodi v zmanjšano potrebo srčne mišice po kisiku. Ob nižji srčni frekvenci se podaljša diastola, kar izboljša prekrvitev miokarda. Zaviralci receptorjev beta so se izkazali za posebej koristne pri bolnikih z zvečano adrenergično aktivnostjo (ki se kaže z zvišano srčno frekvenco v mirovanju in/ali med majhno telesno obremenitvijo). Zaviralce kalcijevih kanalčkov so do sedaj priporočali predvsem kot dodatek zaviralcem receptorjev beta, v kolikor le-ti niso zadovoljivo učinkoviti. Še posebej ugodno naj bi delovali pri bolnikih z znatno variabilnostjo praga obremenitvene AP.

4.7.3.2. NOVEJŠA PROTIISHEMIČNA IN DRUGA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE AP

O uvedbi novejših protiishemičnih zdravil (nikorandil, ivabradin, ranolazin, trimetazidin) razmislimo, ko kljub zdravljenju z zaviralci receptorjev beta in/ali zaviralci kalcijevih kanalčkov ne zmoremo obvladovati napadov AP. Trenutno nezadostni oziroma nekoliko nasprotujoči so si znanstveni dokazi

o koristnosti zdravljenja z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze (ACE zaviralci), dolgodelujočimi nitrati, ksantinskimi derivati (aminofilin), hormonsko nadomestno terapijo, L-argininom, zaviralci alfa adrenergičnih receptorjev, sildenafilom, imipraminom, in nevrostimulacijskimi tehnikami.

V zadnjem času so raziskave usmerjene v iskanje različnih možnosti vplivanja na izboljšanje klinične slike, prenašanja obremenitev in endotelijskega delovanja prek vpliva na presnovo krvnih maščob pri bolnikih z AP ob normalnem koronarogramu [4].

4.7.3.3. *STATINI*

Statini so zdravila, ki jih uporabljamo prvenstveno za zmanjševanje koncentracije holesterola v krvi. Delujejo prek specifične zavore hidroksi-metil-glutaril koencim A (HMG-CoA) reduktaze, ključnega encima v biosintezi holesterola. Zaradi zmanjšane vsebnosti holesterola v jetrnih celicah se po mehanizmu negativne povratne zveze zveča tudi sinteza celičnih receptorjev za holesterol v LDL, kar povzroči njegovo povečano odstranjevanje iz plazme [52]. Statini zmanjšujejo raven holesterola v LDL dodatno tudi prek zmanjševanja nastajanja delcev VLDL v jetrih, s čimer zmanjšujejo tudi koncentracijo trigliceridov (katerih večji delež se v krvi prenaša v delcih VLDL) [53], [54]. Poleg vpliva na vrednost krvnih maščob imajo statini še različne dodatne, t.im. pleiotropne učinke na arterijsko žilno steno. Mednje sodijo izboljševanje endotelijskega delovanja (funkcije) samega po sebi, aktivacija sistema encima sintaze dušikovega oksida v žilnem endoteliju (eNOS), zaviranje vnetja, stabilizacija aterosklerotičnih leh, protitrombotični učinki in antioksidativni učinki [55].

Hiperholesterolemija, ki je verjetno najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek, napredovanje in pojavljanje zapletov ateroskleroze, še posebej na koronarnih arterijah, je povezana s poslabšanjem od endotelija odvisne vazodilatacije [56]. Okrnjeno delovanje endotelija naj bi statini izboljševali predvsem z zniževanjem holesterola v LDL, deloma pa tudi z vplivom na aktivnost endotelijske sintaze dušikovega oksida (eNOS), ki pospešuje tvorbo NO iz L-arginina [57]. Ugotovili so tudi, da zvišana koncentracija holesterola v LDL zvišuje tudi vrednosti kaveolina-1, ki je glavni zaviralec eNOS [58].

Pri osebah z izhodiščno normalnimi vrednostmi holesterola v krvi se je ob jemanju atorvastatina delovanje endotelija izboljšalo že po 24 urah, izkazalo pa se je tudi, da se lahko po prenehanju zdravljenja njegovo delovanje ponovno hitro poslabša. To nakazuje, da je potrebno s statini zdraviti dolgotrajno, običajno doživljenjsko [59]. Pri preiskovancih s hiperholesterolemijo, ki so prejeli simvastatin, so dokazali izboljšanje endotelijske funkcije 4 tedne po pričetku zdravljenja, po treh mesecih pa je bil učinek še večji [60]. Tudi pri bolnikih z ugotovljeno koronarno aterosklerotično

boleznijo so po 12 tednih zdravljenja z atorvastatinom dokazali statistično pomembno izboljšanje od endotelija odvisne vazodilatacije nadlahtne arterije, niso pa sočasno izmerili sprememb od endotelija neodvisne vazodilatacije. Dokazali so, da ima lahko izboljšanje endotelijske funkcije pomembno vlogo pri zmanjševanju tveganja za pojavljanje kliničnih pojavnih oblik koronarne bolezni [59].

Spremembe v delovanju endotelija so tesno povezane tudi z vnetnim procesom, ki je nedvomno temeljno patološko dogajanje v nastanku, napredovanju in pojavljanju zapletov aterosklerotične arterijske žilne bolezni. Zaradi zvečanja oksidativnega stresa pride ob vnetju do zvečane porabe NO, posledično pa tudi do zmanjšanja dilatacijskega odziva na različne dražljaje [61]. Številne študije so pokazale, da so zvišane vrednosti visoko občutljive C reaktivne beljakovine (hsCRP), fibrinogena in vodotopnih CD40 ligandov pomembni in neodvisni napovedni dejavniki tveganja za pojav manifestnih srčno-žilnih dogodkov [56].

Izsledki številnih raziskav, vključno z obsežnimi kliničnimi študijami, kažejo, da zdravljenje s statini učinkovito vpliva na zmanjšanje vnetja ob aterosklerozi. Več avtorjev je pri bolnikih s kardialnim sindromom X oz. AP ob normalnem koronarogramu poročalo o zvišanih vrednostih hsCRP, označevalca kroničnega vnetja žilne stene in povezanosti z motenim delovanjem endotelija (endotelijsko disfunkcijo) [3].

4.8. PROGNOZA

Največ podatkov o prognozi bolnikov z AP in normalnim koronarogramom so do sedaj pridobili v obsežnem registru CASS (vključenih je bilo več kot 4 000 bolnikov z normalnim oziroma s koronarogramom brez hemodinamsko pomembnih aterosklerotičnih zožitev, in iztisnim deležem levega prekata nad 50%). Sedemletno preživetje pri bolnikih z normalnim koronarogramom je bilo 96 %, pri bolnikih z ugotovljenimi zožitvami (<50% lumna koronarnih arterij) pa je bilo preživetje 92% [62]. Le pri manjšini je prišlo do napredovanja bolezni in nastanka hemodinamsko pomembnih zožitev [63], [64]. Papanicolau s sodelavci je primerjal dolgoročno prognozo bolnikov z normalnimi koronarnimi arterijami, z nepomembno in pomembno boleznijo koronarnih arterij.

Celokupno 10-letno (srčno) preživetje v skupinah z normalnimi koronarnimi arterijami oziroma nepomembno boleznijo je bilo 98%, v primerjavi s 63% v skupini bolnikov z značilno koronarno arterijsko boleznijo. Med bolniki z normalnimi koronarnimi arterijami jih je utrpelo srčni infarkt le 2 % [65]. Metaanaliza, ki so jo opravili Vermeltfoort in sodelavci (vključili so 16 raziskav, s skupno več kot 1 600 bolniki s kardialnim sindromom X) je v tej skupini pokazala celo manjšo pojavnost srčnih smrti, srčnih infarktov in potrebe po revaskularizaciji miokarda kot v splošni populaciji. Odlična prognoza glede pojavnosti pomembnih koronarnih dogodkov je najverjetneje prvenstveno posledica različnih preventivnih ukrepov, kot so opustitev tveganega življenjskega sloga (npr. kajenja),

zdravljenje z različnimi zdravili, nenazadnje tudi do sedaj še neznanih dejavnikov. Pomembno je dejstvo, da so bili v metaanalizo vključeni le bolniki z normalnim koronarnim angiogramom, vemo pa, da t.im. »splošna populacija« tega pogoja ne izpolnjuje [66].

Nedavna obsežna raziskava, o kateri so poročali Jaspersen in sodelavci (vključenih 11 223 bolnikov) je pri bolnikih s stabilno AP in normalnim koronarogramom oziroma razširjeno neobstruktivno koronarno boleznijo pokazala večjo pojavnost srčnožilnih smrti, srčnih infarktov, možganskih kapi, srčnega popuščanja in splošne umrljivosti kot so jo ugotovili v primerljivi populaciji brez ishemične srčne bolezni [40]. Raziskava WISE je pokazala večjo pojavnost srčnega popuščanja in možganskožilnih dogodkov pri ženskah z AP in normalnim koronarogramom v primerjavi z ženskami brez bolezni, med obema skupinama pa ni bilo statistično pomembnih razlik v pojavnosti srčnih infarktov ali nenadne srčne smrti [42].

Prognoza bolnikov z neobstruktivno AP je v primerjavi z bolniki z AP in normalnim koronarogramom slabša. Sicari in sodelavci so poročali celo o 76 % sedemletnem preživetju bolnikov z AP in stabilno, neobstruktivno koronarno boleznijo [67]. Tudi raziskava WISE potrjuje 2-krat večjo pojavnost srčnožilnih dogodkov pri bolnicah z AP in neobstruktivno koronarno boleznijo v primerjavi z bolnicami, ki imajo AP in normalen koronarogram (16 % proti 7,9 %) [42].

Pomembno slabši so podatki v zvezi s kakovostjo življenja in funkcijskimi sposobnostmi. Kar 50 % bolnikov, ki so jih po srčni kateterizaciji seznanili z dejstvom, da so njihove koronarne žile normalne, je tudi po diagnostičnem posegu še naprej doživljalo prsno bolečino in so bili pomembno ovirani pri telesnih obremenitvah, 22 do 59 % jih je bilo nezmožnih za delo, nadaljevali pa so tudi s pogostimi obiski pri osebnih zdravnikih (približno 2/3) in na urgentnih oddelkih (25%) [68], [65].

Lamendola in sodelavci poročajo, da je bilo med takimi z AP in normalnim koronarogramom 58% bolnikov ponovno hospitaliziranih zaradi ponavljajoče se prsne bolečine, pri 22% pa je bila opravljena vsaj še ena koronarografija [69]. Tudi Lantiga in sodelavci so ugotavljali, da je bilo 33% bolnikov zaradi ponavljajoče se simptomatike napotenih na vsaj še eno koronarografijo [70].

5. NAMEN DELA IN HIPOTEZE

Namen dela je, da v dvojno slepi, s placebom nadzorovani, randomizirani, intervencijski klinični raziskavi pri bolnikih s klinično sliko AP, neinvazivno objektivno potrjeno ishemijo srčne mišice in normalnim koronarogramom oziroma < 50% aterosklerotično zožitvijo koronarnih arterij ocenimo endotelijsko funkcijo in ugotovimo:

- ali in na kakšen način zdravljenje z atorvastatinom (20 mg/dan) vpliva na endotelijsko delovanje, kakovost življenja in pogostost napadov angine pectoris,
- ali se vrednosti delovanja endotelija, kot ga pri teh bolnikih izmerimo s FMD nadlahtne arterije oziroma z metodo merjenja perifernega arterijskega tonusa (PAT) med seboj pomenljivo razlikujejo.

Oblikovali smo naslednje hipoteze:

1. Zdravljenje z atorvastatinom izboljša delovanje endotelija pri bolnikih s klinično sliko AP, neinvazivno objektivno potrjeno ishemijo srčne mišice in normalnim koronarogramom oziroma < 50% aterosklerotično zožitvijo koronarnih arterij.
2. Vrednosti endotelijske funkcije, ki jih pridobimo z merjenjem od endotelija neodvisne vazodilatacije nadlahtne arterije se pomenljivo ne razlikujejo od vrednosti endotelijske funkcije, ki jih pridobimo z metodo merjenja perifernega arterijskega tonusa digitalnih arterij.
3. Zdravljenje z atorvastatinom izboljša kakovost življenja in zmanjša pogostost napadov AP pri bolnikih s klinično sliko AP, objektivno potrjeno ishemijo srčne mišice in normalnim koronarogramom oziroma < 50% aterosklerotično zožitvijo koronarnih arterij.

6. BOLNIKI IN METODE

6.1. BOLNIKI

V raziskavo smo vključili skupno 58 bolnikov s klinično sliko AP, ki je bila potrjena z bodisi za ishemijo pozitivnim izvidom opravljenega obremenitvenega testiranja (cikloergometrije) in/ali dokazom reverzibilnih motenj perfuzije med obremenitveno scintigrafijo srca z uporabo SPECT s Tc-99m tetrofosmina, pri katerih je bila s koronarografijo izključena hemodinamsko pomembna, >50 % obstruktivna bolezen koronarnih arterij. Pred vključitvijo sta vse koronarne angiograme ocenila najmanj dva, med seboj neodvisna intervencijska kardiologa z dolgoletnimi strokovnimi izkušnjami. Preiskovance smo izbrali v populaciji bolnikov, ki so bili obravnavani na Kliničnem oddelku za kardiologijo in Kliničnem oddelku za žilne bolezni, na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

Raziskava je potekala kot dvojno slepa, s placebom nadzorovana, randomizirana, klinična intervencijska študija. Bolnike smo naključno razdelili v dve skupini, v eni so prejeli tablete, ki so vsebovale atorvastatin, v odmerku 20 mg/dan, v drugi pa tablete placeba. Vsi v raziskavo vključeni bolniki so poleg študijskega prejeli še naslednja zdravila: bisoprolol (0 mg, 1,25 mg, 2,5 mg, oziroma 5 mg, odmerek smo prilagajali vrednostim krvnega tlaka in srčne frekvence), amlodipin (2,5 mg oziroma 5 mg dnevno, odmerek smo prilagajali vrednostim krvnega tlaka) in acetilsalicilno kislino, 100 mg dnevno. V primeru pojavljanja akutnih epizod AP so v skladu s študijskim protokolom preiskovanci lahko uporabili kratkodelujoči preparat nitroglicerina.

Izključitveni kriteriji so bili naslednji: (a) jemanje lipolitičnih zdravil v obdobju enega meseca pred vključitvijo, (b) sladkorna bolezen, (c) kajenje, (č) znane absolutne kontraindikacije za zdravljenje z uporabljenimi zdravili, (d) znana preobčutljivost na uporabljena zdravila, (e) klinično in laboratorijsko izraženi znaki vnetja, (f) srčno popuščanje funkcijskega razreda III-IV po klasifikaciji NYHA, (g) pomembne okvare srčnih zaklopk, vključno z mitralnim prolapsom, (h) koncentracija celokupnega holesterola >8.0 mM oziroma <3.5 mM (i) koncentracija trigliceridov >4.5 mM, (j) neurejena arterijska hipertenzija, (k) klinično manifestna bolezen ščitnice, (l) znana mišična oziroma živčnomišična bolezen, (m) bolezen prebavil, ki bi lahko imela za posledico zmanjšano absorpcijo zdravil, (n) jemanje kateregakoli izmed v nadaljevanju naštetih zdravil: kortikosteroidi, eritromicin, androgeni, imunosupresivi, (o) serumski kreatinin >120 mikromol/L, (p) vrednost aktivnosti kreatin kinaze (CK) > 3x zgornje meje referenčnega območja, (q) vrednost aktivnosti jetrnih encimov AST in/ali ALT > 3 x zgornje meje referenčnega območja, (r) nosečnice in mlajši od 18 let, (s) znani izvensrčni vzroki prsne bolečine.

Vse bolnike smo ob vključitvi seznanili z namenom in potekom raziskave, vsi so podpisali obrazec informiranega privoljenja. Pri opravljanju raziskave smo spoštovali načela Helsinško-tokijske deklaracije in Kodeksa etike zdravstvenih delavcev Slovenije. Protokol raziskave je pred pričetkom njenega izvajanja preučila in potrdila Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije.

Bolnike smo spremljali skupno 6 mesecev in jih v tem obdobju pregledali skupno 3-krat. Po treh in šestih mesecih smo pri vseh vključenih bolnikih opravili enak protokol preiskav kot ob vključitvi v raziskavo.

6.2. ANAMNEZA IN KLINIČNI PREGLED

Ob vključitvi v raziskavo smo pri vseh bolnikih preverili vključitvena in izključitvena merila, pregledali razpoložljivo zdravstveno dokumentacijo, pridobili anamnestične podatke, opravili telesni pregled, vsem smo po 15 minutnem mirovanju izmerili sistolični in diastolični arterijski krvni tlak z elektronskim merilcem (Omron M5-I), izmerili telesno višino, telesno težo (Alba) in obseg trebuha ter posneli 12-kanalni EKG (Philips, Page Writer 300pi). S tem smo pridobili izhodiščne klinične informacije o pojavljanju AP oziroma drugih pridruženih boleznih, antropometrične podatke ter podatke o poglavitnih dejavnih tveganja, ki vplivajo na pojavnost srčno-žilnih dogodkov.

6.3. LABORATORIJSKE PREISKAVE

Krvne vzorce za osnovne laboratorijske preiskave smo bolnikom iz leve komolčne vene odvzeli med 7. in 11. uro zjutraj, po predhodno vsaj 15-minutnem mirovanju. Preiskovanci so bili pred tem vsaj 12 ur tešči, vsaj 24 ur pred preiskavami (študijskimi obiski) niso smeli uživati prave kave ali drugih snovi, ki bi lahko vplivale na endotelijsko funkcijo. Hematološke in osnovne biokemične preiskave so bile opravljene iz sveže polne krvi na dan odvzema.

Serum za biokemične in imunoserološke preiskave smo pripravili iz sveže polne krvi, brez dodatkov, s 15-minutnim centrifugiranjem pri sobni temperaturi in 3000 g. Vrednosti krvnega sladkorja in ravni krvnih maščob so bile določene v sveže pripravljenem serumu, preostanek serumskih vzorcev pa smo na hitro zamrznili v tekočem dušiku in vzorce shranili pri temperaturi -70°C . Plazmo smo pripravili s 30-minutnim centrifugiranjem citratne in EDTA krvi, pri temperaturi 4°C in 3000 g. Vzorce smo razdelili v več epruvet, jih zamrznili v tekočem dušiku in prav tako do laboratorijskih meritev shranili pri temperaturi -70°C . Za namen pričujočega znanstvenega poročila so bile opravljene naslednje laboratorijske preiskave:

- hematološke: opredelitev hemograma, diferencialne krvne slike, meritev hitrosti sedimentacije eritrocitov;

- biokemične: določitev koncentracij krvnega sladkorja, glikiranega hemoglobina (HbA1C), natrija, kalija, sečnine, kreatinina, NTproBNP, meritve aktivnosti AST, ALT, CK, LDH ter oGF;
- lipidogram: določitev koncentracije skupnega holesterola, holesterola v lipoproteinih majhne gostote (holesterol v LDL), holesterola v lipoproteinih velike gostote (holesterol v HDL) in trigliceridov v serumu.

Hematološke preiskave. Število eritrocitov, levkocitov, trombocitov, koncentracijo hemoglobina in hematocrit smo določili z napravo za avtomatske hematološke meritve Cobas Minos STEX® (Roche, Basel, Švica).

Biokemične preiskave. Koncentracijo krvnega sladkorja, celokupnega holesterola, holesterola v HDL in trigliceridov smo določili kolorimetrično z napravo Ektachem 250 Analyser® (Eastman Kodak Company, Rochester ZDA). Vrednost holesterola v LDL smo izračunali po Friedewaldovi enačbi:

$$LDL \text{ holesterol} = \text{celokupni holesterol} - \text{holesterol HDL} - (\text{trigliceridi}/2.2).$$

Laboratorijske preiskave so bile izvedene v Laboratoriju Kliničnega oddelka za žilne bolezni, na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

6.4. ULTRAZVOČNO MERJENJE OD ENDOTELIJA ODVISNE VAZODILATACIJE BRAHIALNE ARTERIJE PO POVEČANEM PRETOKU

Od endotelija odvisno (FMD) in od endotelija neodvisno (NMD) vazodilatacijo brahialne arterije smo merili s tehniko, ki jo je prvi opisal Celermajer s sodelavci, z uporabo 10 MHz sonde in ultrazvočnega aparata Aloka, Prosound α 7 (Hitachi, Japonska) [71]. Meritve so potekale v standardiziranih pogojih, pri sobni temperaturi 22-25°C. Preiskovanci so pred začetkom diagnostičnih preiskav mirovali v ležečem položaju vsaj 10 minut in v enakem položaju ostali do konca meritev. Z namenom uskladitve meritev s srčnim ciklusom smo pri bolnikih simultano snemali EKG. Vse meritve so bile opravljene na desni brahialni arteriji.

Opis uporabljene tehnike merjenja. Na podlaket desne roke smo namestili manšeto sfigmomanometra. Z linearno ultrazvočno sondo smo v B-načinu prečno in linearno prikazali brahialno arterijo, 2 do 15 cm nad komolčno kotanjo ter opravili meritve v mirovanju. Na optimalno prikazani sliki smo trikrat izmerili razdaljo med sprednjo in zadnjo steno arterije (premer arterije v mirovanju). Nato smo z uporabo barvnega Dopplerskega signala izmerili povprečno hitrost toka in iz povprečne hitrosti in premera izračunali še vrednost pretoka krvi skozi arterijo. V nadaljevanju smo napihnili predhodno nameščeno manšeto sfigmomanometra na tlak, ki je bil vsaj 50 mmHg višji od

preiskovančevega krvnega tlaka. Po 5 minutah smo zažem sprostili in na enak način kot v mirovanju po 15-20 sekundah določili pretok krvi, po 45-60 sekundah pa tudi premer brahialne arterije med hiperemijo. Od endotelija odvisno vazodilatacijo (FMD) smo izračunali iz spremembe premera brahialne arterije med reaktivno hiperemijo po naslednji formuli:

$$FMD = [\text{premer arterije med hiperemijo (mm)} - \text{premer arterije v mirovanju (mm)}] / \text{premer arterije v mirovanju (mm)}$$

V drugem delu preiskave smo bolniku aplicirali 0,4 mg gliceril trinitrata (GTN), ter po 5 minutah izmerili premer brahialne arterije po enakem postopku. Za določanje od endotelija neodvisne vazodilatacije (NMD) smo uporabili formulo:

$$NMD = [\text{premer arterije po aplikaciji GTN (mm)} - \text{premer arterije v mirovanju (mm)}] / \text{premer arterije v mirovanju (mm)}$$

Vse v raziskavi izvedene meritve je opravila ista preiskovalka (avtorica doktorske disertacije), ki v času izvajanja meritev ni vedela ali posamezni preiskovanec prejema bodisi atorvastatin ali placebo in ni poznala njegovih laboratorijskih izvidov.

6.5. MERJENJE ENDOTELIJSKEGA DELOVANJA V PODROČJU MIKROCIRKULACIJE Z METODO ENDOPAT (PAT = PERIFERNA ARTERIJSKA TONOMETRIJA)

Uporabljali smo aparaturo *EndoPat 2000* (proizvajalca Itamar Medical Inc., Caesarea, Israel). Bolniku smo v ležečem položaju na kazalca desne in leve roke namestili naprstnika za merjenje amplitud pulznega vala. Rezultate meritev z leve roke smo uporabili za kontrolo sočasnih, od endotelija neodvisnih sprememb žilnega tonusa. Po 5 minutah merjenja v mirovanju smo manšeto napihnilo na vrednost 60 mmHg nad raven bolnikovega srednjega arterijskega tlaka. Po 5 minutah merjenja smo zažem sprostili in po nadaljnjih 5 minutah končali preiskavo. Z uporabo računalniškega algoritma smo izračunali razmerje med amplitudo pulznega vala po sprostitvi zažema in pred njim ter dobljene vrednosti primerjali z vrednostmi na drugi roki. Tako izračunano razmerje predstavlja indeks reaktivne hiperemije (RHI), ki kaže na endotelijsko funkcijo v območju mikrocirkulacije. Računalniški algoritem poda tudi vrednosti avgmentacijskega indeksa (AI) in avgmentacijskega indeksa normaliziranega na frekvenco utripa 75/min, ki sta pokazatelja togosti arterij.

6.6. VPRAŠALNIK V ZVEZI Z ANGINO PEKTORIS OBLIKOVAN V SEATTLE-U, ZDA (THE SEATTLE ANGINA QUESTIONNAIRE (SAQ))

Vprašalnik vsebuje pet domen, ki opredeljujejo vpliv AP na bolnikovo zdravje: (1) fizične omejitve, (2) stabilnost angine, (3) pogostost angine, (4) zadovoljstvo z uvedenim zdravljenjem in (5) kakovost življenja. Vsako področje je točkovano na skali od 0 do 100, pri čemer pomeni 0 najslabše in 100 najboljše stanje.

6.7. VPRAŠALNIK EUROQUOL-5D

EuroQuol-5D je vprašalnik, ki se uporablja z namenom ocenjevanja zdravstvenega stanja. Sestoji iz dveh delov: vizualne analogne skale (od 0 do 100, pri čemer pomeni 0 najslabše in 100 najboljše stanje) in deskriptivnega, opisnega dela. Slednji vsebuje 5 vprašanj, ki se nanašajo na 5 različnih dimenzij zdravja: (1) mobilnost, (2) samooskrba, (3) vsakodnevne aktivnosti, (4) bolečina/nelagodje in (5) anksioznost/depresija. Vsaka od 5 dimenzij je točkovana od 1 do 5.

6.8. STATISTIČNE METODE

Pri zveznih številskih spremenljivkah smo izračunali povprečne vrednosti, pri kategoričnih pa smo za oceno uporabili mediano. Pomembnost razlik v vrednostih opazovanih spremenljivk med posameznimi kontrolnimi študijskimi obiski smo za kategorične spremenljivke izračunali s pomočjo χ^2 -testa ali dvodelnega Fischerjevega testa, pri zveznih spremenljivkah pa smo razlike testirali z pomočjo Studentovega t-testa. Za testiranje povezanosti med posameznimi odvisnimi spremenljivkami in določenimi neodvisnimi spremenljivkami smo uporabljali multivariantno analizo. Razlike smo opredelili za statistično značilne ob vrednostih $p < 0,05$. Statistično obdelavo podatkov smo opravili z računalniškim programom Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), 22. različica za operacijski sistem MS Windows.

7. REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 58 bolnikov, med katerimi je bilo 18 moških in 40 žensk. Osnovne klinične in demografske značilnosti bolnikov ter prisotnost oziroma stopnja izraženosti nekaterih poglavitnih dejavnikov tveganja za bolezni srca in žilja ob vključitvi v raziskavo so predstavljene v Tabeli 1. Povprečna starost preiskovancev ob vključitvi v raziskavo je bila $61,6 \pm 9,6$ let. Pri večini (n=44) preiskovancev so bile koronarne arterije angiografsko brez vidnih bolezenskih sprememb, klinično nepomembna koronarna aterosklerotična bolezen (z <50% zožitvami lumna) pa je bila prisotna pri slabi četrtini bolnikov (n=14). Nepomembno aterosklerozo karotidnih arterij smo ultrazvočno ugotavljali pri 14% vključenih bolnikov (n=8).

Skupini se glede prisotnosti oziroma izraženosti aterosklerotičnih sprememb nista razlikovali. Ishemija srčne mišice je bila potrjena s pozitivnim izvidom cikloergometrije pri 44, s pozitivnim izvidom obremenitvene scintigrafije srca pa pri 14 bolnikih. Pri večini bolnikov smo izmerili prekomerno telesno težo, zvečan indeks telesne mase in zvečan obseg trebuha. Med skupinama v vrednostih navedenih spremenljivk ni bilo statistično pomembnih razlik. Pri 90% preiskovancev smo ugotavljali arterijsko hipertenzijo, nekoliko več bolnikov s to boleznijo je bilo vključenih v študijsko skupino, ki je prejela placebo (n=31). Pri enem bolniku (vključen je bil v študijsko skupino, ki je prejela atorvastatin) smo ugotovili blago zmanjšan iztiski delež levega prekata, pri ostalih pa je bila sistolična funkcija levega prekata ocenjena za normalno. Pri 41% bolnikov smo beležili pozitivno družinsko anamnezo za bolezni srca in žilja, pri približno tretjini pa težave s prebavili v preteklosti, glede izraženosti obojega med študijskima skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik. Pomembno večji delež takih, ki so svoje življenje pred vključitvijo ocenili kot stresno je bil naključno razvrščen v študijsko skupino, ki je prejela atorvastatin (14 od skupno 22 bolnikov).

Vrednosti krvnih maščob so se pri preiskovancih v študijski skupini, ki je prejela atorvastatin glede na tiste, ki so prejeli placebo, statistično pomembno spreminjale med študijskim sledenjem (Tabela 2, Slika 1A in B). Povprečna vrednost celokupnega holesterola ob začetku raziskave je bila nad priporočeno, med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik. Ob obeh kontrolnih pregledih smo pri bolnikih, ki smo jih zdravili z atorvastatinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, ugotovili statistično pomembno znižanje povprečne koncentracije celokupnega holesterola. Tudi povprečne vrednosti holesterola v LDL in ne-HDL so bile ob začetku raziskave znatno nad priporočenimi, med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik. Ob obeh kontrolnih pregledih smo ugotovili statistično pomembno znižanje povprečne vrednosti holesterola v LDL in ne-HDL pri bolnikih, ki smo jih zdravili z atorvastatinom v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo.

Povprečne vrednosti holesterola v HDL so bile ob začetku raziskave normalne, v obeh skupinah smo ob kontrolnih pregledih ugotavljali porast povprečnih vrednosti, med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik. Povprečne vrednosti trigliceridov so bile ob začetku raziskave na zgornji meji normale, v obeh skupinah smo ob kontrolnih pregledih ugotovili znižanje povprečnih vrednosti, med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik.

Vrednosti rezultatov ostalih spremenljivk osnovnih hematoloških in biokemičnih laboratorijskih preiskav se med študijskima skupinama statistično niso razlikovale (Tabela 3).

Pri veliki večini bolnikov (91,4%) smo ob vključitvi v raziskavo izmerili poslabšano delovanje oziroma endotelijsko disfunkcijo brahialne arterije. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z atorvastatinom, smo v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, ob kontrolnih pregledih (študijska obiska po 3 oziroma 6 mesecih zdravljenja) izmerili statistično pomembno izboljšanje endotelijskega delovanja, ocenjenega s FMD brahialne arterije. Kljub temu pa tudi z atorvastatinom zdravljeni preiskovanci z doseženim izboljšanjem še vedno niso dosegali splošno sprejetih kriterijev normalnega endotelijskega delovanja (Tabeli 4 in 5, Slika 2A-C). Med skupinama ob vstopu v raziskavo in ob kontrolnih pregledih nismo ugotavljali statistično pomembnih razlik v od endotelija neodvisni vazodilataciji brahialne arterije (NMD) (Tabela 4 in 5, Slika 3A-C). Indeks reaktivne hiperemije (RHI), izmerjen s periferno arterijsko tonometrijo (PAT), je bil ob vstopu v raziskavo v mejah normalnega območja pri 59% bolnikov, kar pomeni, da smo s to metodo ugotovili endotelijsko disfunkcijo pri 41% preiskovancev. Vrednosti RHI, ki smo jih določili ob kontrolnih študijskih obiskih niso pokazale izboljšanja endotelijskega delovanja in/ ali statistično pomembnih razlik med skupinama (Slika 4A-C). Vrednost avgmentacijskega indeksa (AI), normaliziranega na vrednost srčnega utripa 75/min, ki je pokazatelj togosti arterij, se je v skupini, ki je prejela atorvastatin, v primerjavi s placebom med sledenjem v raziskavi izboljševal, kar smo uspeli potrditi s statistično mejno pomembno razliko ($p=0.077$).

Vrednotenje odgovorov, ki smo jih prejeli z uporabo standardiziranega vprašalnika SAQ niso pokazali statistično pomembnih razlik med skupinama (Tabela 6). Izjema je vprašanje, ki se nanaša na kakovost življenja. Bolniki v obeh skupinah so kakovost življenja ob kontrolah ocenili kot slabšo v primerjavi z izhodiščno, ob vključitvi v raziskavo. Trend poslabšanja je bil bolj izražen v študijski skupini, ki je prejela placebo. Kljub statistično nepomembnim razlikam pa smo lahko pri obeh skupinah sledili trend izboljševanja v vseh drugih opazovanih spremenljivkah.

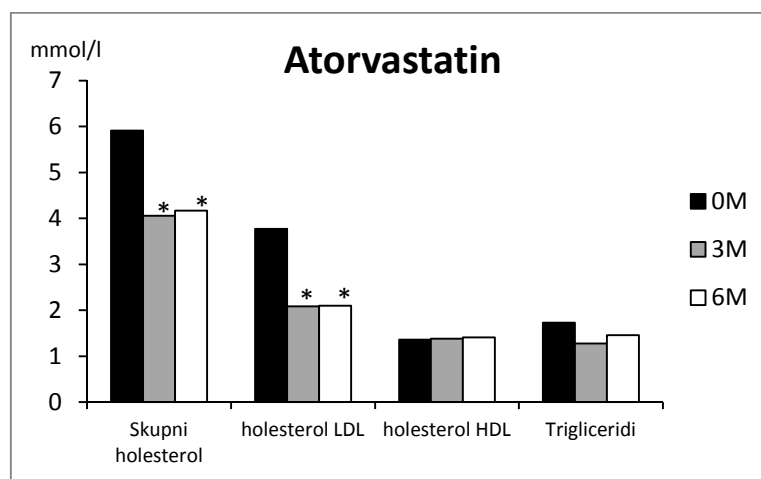
Vrednotenje odgovorov, ki smo jih prejeli z uporabo vprašalnika Euroqol 5D je pokazalo trend izboljševanja večine opazovanih spremenljivk pri obeh skupinah, statistično pomembnih razlik med skupinama pa nismo ugotovili (Tabela 7).

Tabela 1. Klinične in demografske značilnosti bolnikov in prisotnost oziroma izraženost nekaterih poglavitnih dejavnikov tveganja za bolezni srca in žilja ob vključitvi v raziskavo (podatki so izraženi kot aritmetična sredina +/- standardni odklon oziroma število oseb in odstotek glede na celotno skupino).

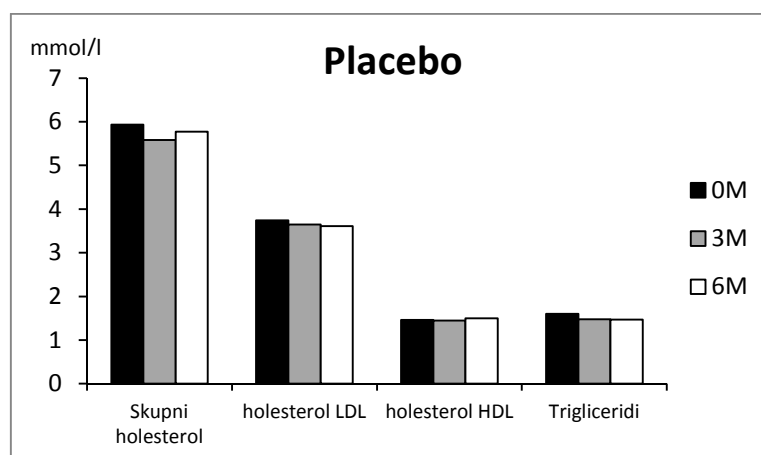
| Spremenljivka | Vsi bolniki n = 58 | Placebo n = 31 | Atorvastatin n = 27 | P vrednost |
|--|-----------------------|-------------------|------------------------|--------------|
| Starost (leta) | 61,6 +/- 9,6 | 59,7 +/- 9,3 | 63,7 +/- 9,6 | 0,062 |
| Telesna teža (kg) | 79,5 +/- 14,4 | 79,7 +/- 15,1 | 79,2 +/- 13,8 | 0,963 |
| Telesna višina (cm) | 165,1 +/- 8,6 | 166,0 +/- 9,0 | 164,1 +/- 8,2 | 0,507 |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) | 29,1 +/- 4,4 | 28,8 +/- 4,2 | 29,4 +/- 4,6 | 0,533 |
| Obseg trebuha (cm) | 96,1 +/- 11,2 | 96,3 +/- 11,3 | 95,8 +/- 11,2 | 0,892 |
| Sistolični krvni tlak (mmHg) | 134,4 +/- 17,1 | 134,2 +/- 18,0 | 134,6 +/- 16,3 | 0,870 |
| Diastolični krvni tlak (mmHg) | 77,5 +/- 10,0 | 77,0 +/- 9,6 | 78,1 +/- 10,6 | 0,845 |
| Iztisni delež levega prekata (%) | 59,7 +/- 2,0 | 60,0 +/- 0,0 | 59,4 +/- 2,9 | 0,284 |
| Normalen koronarogram | 44 (75,9%) | 24 (77,4%) | 20 (74,1%) | 0,675 |
| Neobstruktivna (<50%) koronarna ateroskleroza | 14 (24,1%) | 7 (22,6%) | 7 (25,9%) | 0,766 |
| Na ishemijo pozitivna cikloergometrija | 44 (75,9%) | 24 (77,4%) | 20 (74,1%) | 0,675 |
| Na ishemijo pozitivna obremenitvena scintigrafija srca | 14 (24,1%) | 7 (22,6%) | 7 (25,9%) | 0,766 |
| Moški spol | 18 (31,0%) | 11 (35,5%) | 7 (25,9%) | 0,433 |
| Pozitivna družinska anamneza na srčnožilne bolezni | 24 (41,4%) | 11 (35,5%) | 13 (48,2%) | 0,329 |
| Kajenje v preteklosti | 9 (15,5%) | 6 (19,4%) | 3 (11,1%) | 0,387 |
| Arterijska hipertenzija | 52 (89,7%) | 31 (100,0%) | 21 (77,8%) | 0,006 |
| Simptomatika s strani prebavil v preteklosti | 20 (34,5%) | 10 (32,3%) | 10 (37,0%) | 0,702 |
| Stresno življenje (subjektivna ocena bolnika) | 22 (37,9%) | 8 (25,8%) | 14 (51,9%) | 0,041 |
| Anksioznost ali depresija | 11 (19,0%) | 5 (16,1%) | 6 (22,2%) | 0,555 |

Tabela 2. Vrednosti krvnih lipidov in razlike med skupinama med celotno raziskavo. Vse vrednosti so izražene kot aritmetična sredina +/- standardni odklon. 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih); **p* < 0,001.

| | atorvastatin (n=27) | | | placebo (n=31) | | |
|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|---------------|
| | 0M | 3M | 6M | 0M | 3M | 6M |
| skupni holesterol | 5,91 +/- 0,95 | 4,06 +/- 0,75 * | 4,17 +/- 0,82 * | 5,93 +/- 1,10 | 5,58 +/- 0,96 | 5,77 +/- 0,09 |
| holesterol LDL | 3,77 +/- 0,73 | 2,09 +/- 0,67 * | 2,10 +/- 0,81 * | 3,74 +/- 1,08 | 3,65 +/- 1,00 | 3,61 +/- 0,82 |
| holesterol ne-HDL | 4,56 +/- 0,96 | 2,68 +/- 0,76 * | 2,77 +/- 0,84 * | 4,47 +/- 1,25 | 4,33 +/- 1,22 | 4,27 +/- 1,01 |
| holesterol HDL | 1,36 +/- 0,22 | 1,38 +/- 0,26 | 1,41 +/- 0,27 | 1,46 +/- 0,39 | 1,45 +/- 0,37 | 1,50 +/- 0,39 |
| trigliceridi | 1,73 +/- 0,95 | 1,28 +/- 0,53 | 1,46 +/- 0,92 | 1,60 +/- 0,70 | 1,48 +/- 0,76 | 1,47 +/- 0,63 |



Slika 1A. Vrednosti krvnih lipidov pri bolnikih zdravljenih z atorvastatinom med celotno raziskavo. 0M – ob vstopu v raziskavo; 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih); 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih); **p* < 0,001.



Slika 1B. Vrednosti krvnih lipidov pri bolnikih, ki so prejeli placebo med celotno raziskavo. 0M – ob vstopu v raziskavo; 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih); 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih).

Tabela 3. Rezultati osnovnih biokemičnih in hematoloških preiskav pri bolnikih ob vključitvi v raziskavo (podatki so izraženi kot aritmetična sredina in standardni odklon).

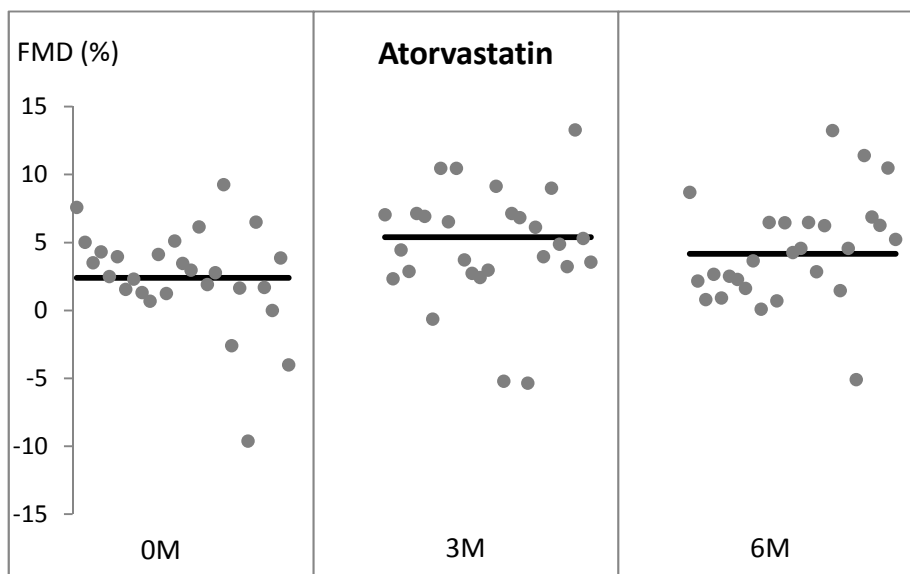
| Skupina | Vsi bolniki n = 58 | Placebo n = 31 | Atorvastatin n = 27 | p |
|-----------------------------------|-----------------------|-------------------|------------------------|-------|
| Glukoza (mmol/L) | 5,18 +/- 0,58 | 5,16 +/- 0,62 | 5,19 +/- 0,55 | 0,857 |
| Sečnina (mmol/L) | 5,62 +/- 1,37 | 5,43 +/- 1,27 | 5,83 +/- 1,47 | 0,273 |
| Kalij (mmol/L) | 4,46 +/- 0,37 | 4,46 +/- 0,40 | 4,46 +/- 0,34 | 0,928 |
| Natrij (mmol/L) | 141,66 +/- 2,40 | 141,81 +/- 2,07 | 141,48 +/- 2,76 | 0,612 |
| Kreatinin (μmol/L) | 73,98 +/- 13,77 | 73,79 +/- 12,74 | 74,18 +/- 15,12 | 0,916 |
| OGF (ml/min/1,73 m ²) | 82,62 +/- 10,34 | 84,00 +/- 9,51 | 81,04 +/- 11,16 | 0,280 |
| Urat (μmol/L) | 322,75 +/- 79,83 | 319,16 +/- 80,25 | 326,88 +/- 80,67 | 0,171 |
| AST (μkat/L) | 0,43 +/- 0,10 | 0,44 +/- 0,10 | 0,42 +/- 0,09 | 0,450 |
| ALT (μkat/L) | 0,51 +/- 0,19 | 0,53 +/- 0,16 | 0,48 +/- 0,22 | 0,287 |
| GamaGT (μkat/L) | 0,39 +/- 0,22 | 0,42 +/- 0,26 | 0,35 +/- 0,15 | 0,214 |
| CK (μkat/L) | 1,56 +/- 0,77 | 1,61 +/- 0,90 | 1,49 +/- 0,60 | 0,571 |
| LDH (μkat/L) | 2,75 +/- 0,39 | 2,73 +/- 0,42 | 2,76 +/- 0,35 | 0,750 |
| NTproBNP (ng/L) | 232,51 +/- 268,75 | 207,39 +/- 284,95 | 261,34 +/- 251,09 | 0,451 |
| Levkociti (10 ⁹ /L) | 5,83 +/- 1,15 | 5,70 +/- 1,10 | 5,97 +/- 1,21 | 0,375 |
| Eritrociti (10 ¹² /L) | 4,67 +/- 0,40 | 4,65 +/- 0,38 | 4,71 +/- 0,42 | 0,556 |
| Hemoglobin (g/L) | 138,93 +/- 11,68 | 138,77 +/- 10,37 | 139,11 +/- 13,24 | 0,914 |
| Trombociti (10 ⁹ /L) | 228,86 +/- 54,35 | 230,87 +/- 59,57 | 226,56 +/- 48,69 | 0,766 |
| SR (mm/h) | 10,28 +/- 8,13 | 9,29 +/- 6,77 | 11,41 +/- 9,47 | 0,327 |
| HbA1C (%) | 5,59 +/- 0,36 | 5,61 +/- 0,36 | 5,57 +/- 0,36 | 0,684 |
| HbA1C(IFCC) (mmol/mol) | 37,74 +/- 3,74 | 38,1 +/- 3,56 | 37,33 +/- 3,97 | 0,443 |
| oPG (mmol/L) | 6,34 +/- 0,54 | 6,38 +/- 0,51 | 6,29 +/- 0,58 | 0,527 |

Tabela 4. Spremembe vrednosti FMD, NMD, RHI, AI and AI/75 za obe skupini med celotno raziskavo (vrednosti so izražene kot aritmetična sredina +/- standardni odklon). *FMD - od endotelija odvisna vazodilatacija, NMD - od endotelija neodvisna vazodilatacija, RHI - indeks reaktivne hiperemije, AI- avgmentacijski indeks, AI/75 - avgmentacijski indeks normaliziran na srčni utrip 75/min. 0M – ob vstopu v raziskavo; 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih); 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih); *p<0.05, **p=0,077.*

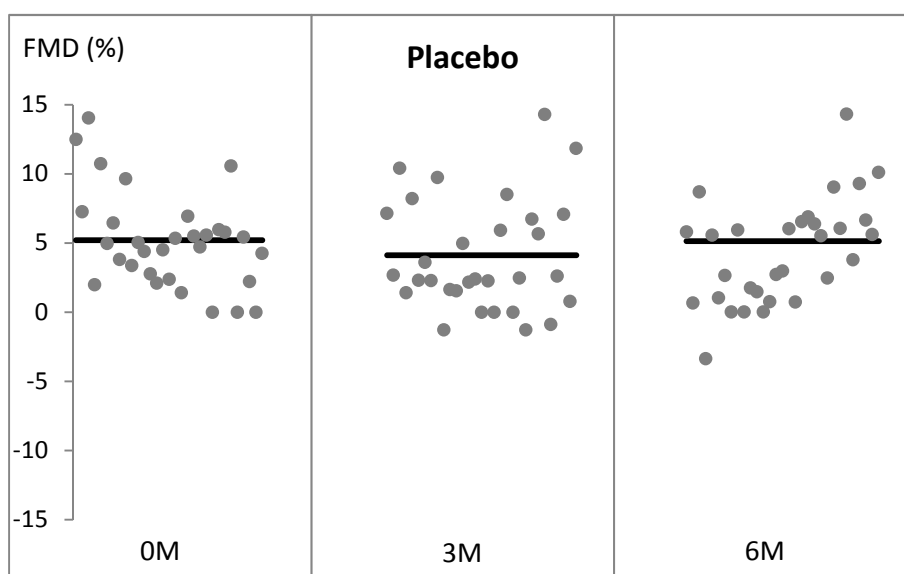
| | atorvastatin (n=27) | | | placebo (n=31) | | |
|-------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------|---------------|---------------|
| | 0M | 3M | 6M | 0M | 3M | 6M |
| FMD | 2,4 +/- 3,9 | 5,3+/- 3,5 * | 4,1 +/- 3,9 * | 5,2+/- 3,5 | 4,1+/- 4,0 | 5,1 +/- 4,5 |
| NMD | 14,0 +/- 6,8 | 13,0 +/- 4,3 | 13,2 +/- 5,3 | 15,0 +/- 6,5 | 14,6 +/- 5,8 | 15,4 +/- 7,6 |
| RHI | 2,0 +/- 0,7 | 2,0 +/- 0,5 | 1,9 +/- 0,6 | 1,9 +/- 0,6 | 2,0 +/- 0,6 | 1,8 +/- 0,5 |
| AI | 12,1 +/- 20,4 | 13,0 +/- 18,4 | 8,9 +/- 13,7 | 4,7 +/- 16,0 | 6,0 +/- 12,5 | 5,9 +/- 14,4 |
| AI/75 | 6,9 +/- 20,9 | 4,4 +/- 19,3 | -1,0 +/- 13,5 ** | -2,6 +/- 15,6 | -3,8 +/- 12,5 | -1,8 +/- 13,2 |

Tabela 5. Spremembe vrednosti FMD, NMD, RHI, AI and AI/75 izražene v odstotkih za obe skupini med celotno raziskavo. *FMD - od endotelija odvisna vazodilatacija, NMD - od endotelija neodvisna vazodilatacija, RHI - indeks reaktivne hiperemije, AI- avgmentacijski indeks, AI/75 - avgmentacijski indeks normaliziran na srčni utrip 75/min. 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih); *p<0.05, **p=0,077.*

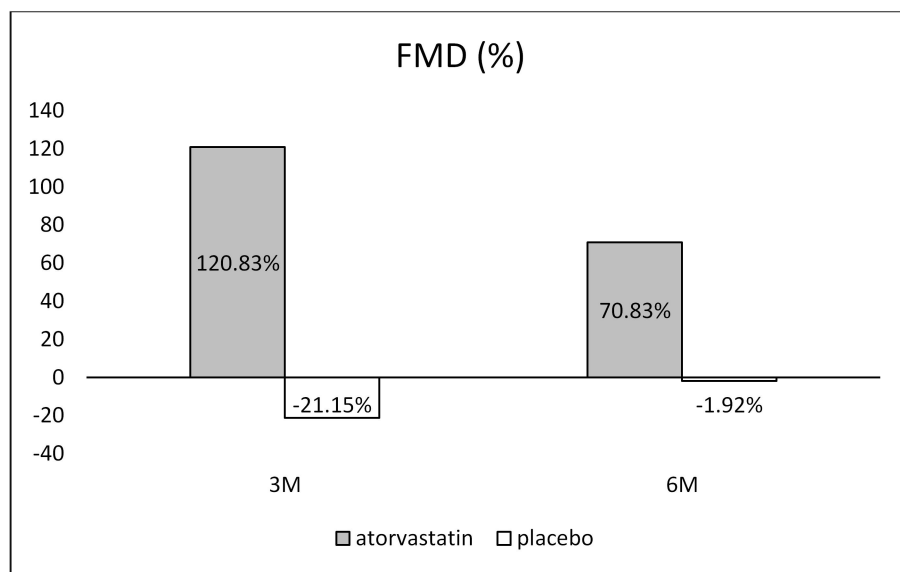
| | atorvastatin (n=27) | | | placebo (n=31) | | |
|-------|---------------------|-------------------|-------------------|----------------|----------|---------|
| | 0M | 3M | 6M | 0M | 3M | 6M |
| FMD | - | +120,83% * | +70, 83% * | - | -21, 15% | -1,92% |
| NMD | - | -7,14% | -5,71% | - | -2,67% | 2,67% |
| RHI | - | 0% | 5% | - | 5,26% | -5,26% |
| AI | - | 7,44% | -26, 45% | - | 27,66% | 25,54% |
| AI/75 | - | -36, 23% | -114,49% ** | - | -46,15% | -30,77% |



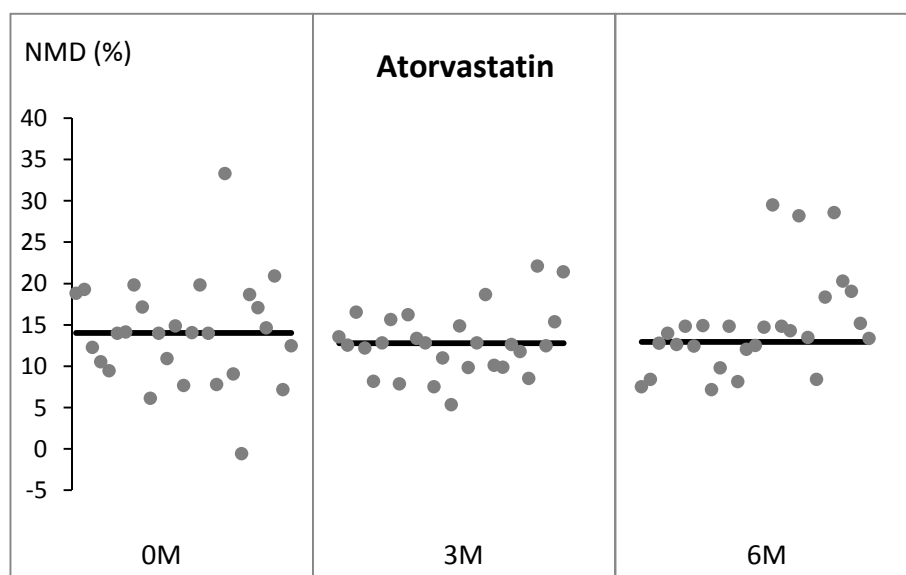
Slika 2A. Vrednosti FMD izražene v odstotkih pri bolnikih, ki so prejeli atorvastatin, med celotno raziskavo. *FMD - od endotelija odvisna vazodilatacija. 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)*



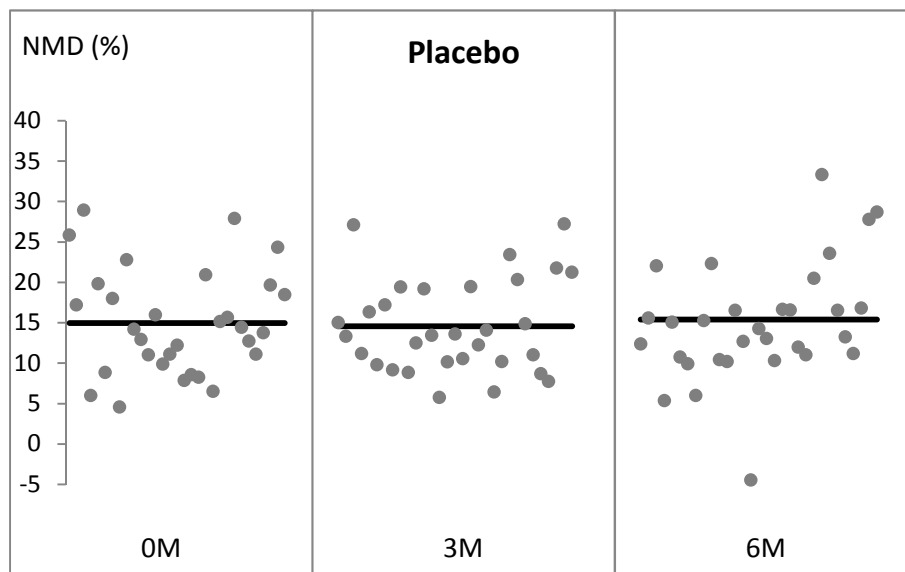
Slika 2B. Vrednosti FMD izražene v odstotkih pri bolnikih, ki so prejeli placebo, med celotno raziskavo. *FMD - od endotelija odvisna vazodilatacija. 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)*



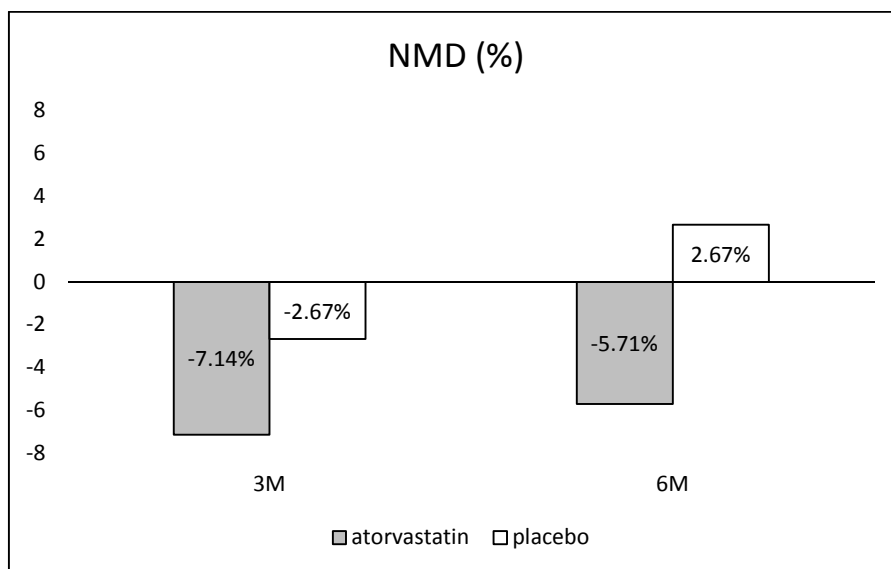
Slika 2C. Spremembe vrednosti FMD izražene v odstotkih za obe skupini med celotno raziskavo. 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



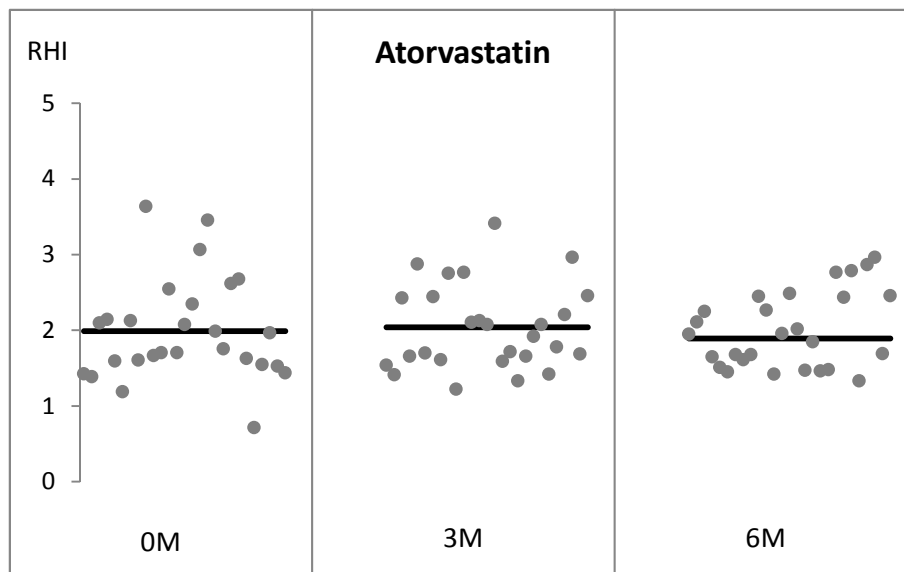
Slika 3A. Vrednosti NMD izražene v odstotkih pri bolnikih, ki so prejeli atorvastatin, med celotno raziskavo. NMD - od endotelija neodvisna vazodilatacija. 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



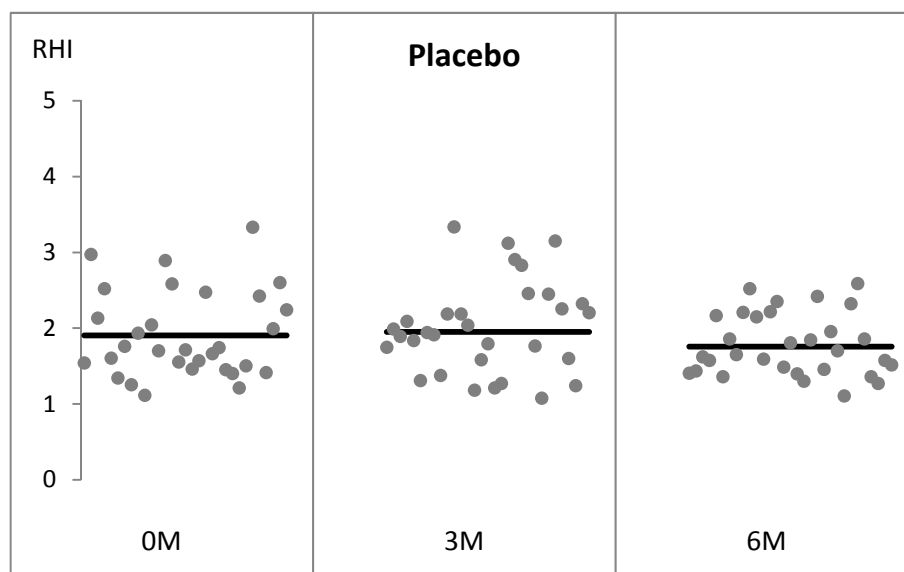
Slika 3B. Vrednosti NMD izražene v odstotkih pri bolnikih, ki so prejeli placebo, med celotno raziskavo. NMD - od endotelija neodvisna vazodilatacija. 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



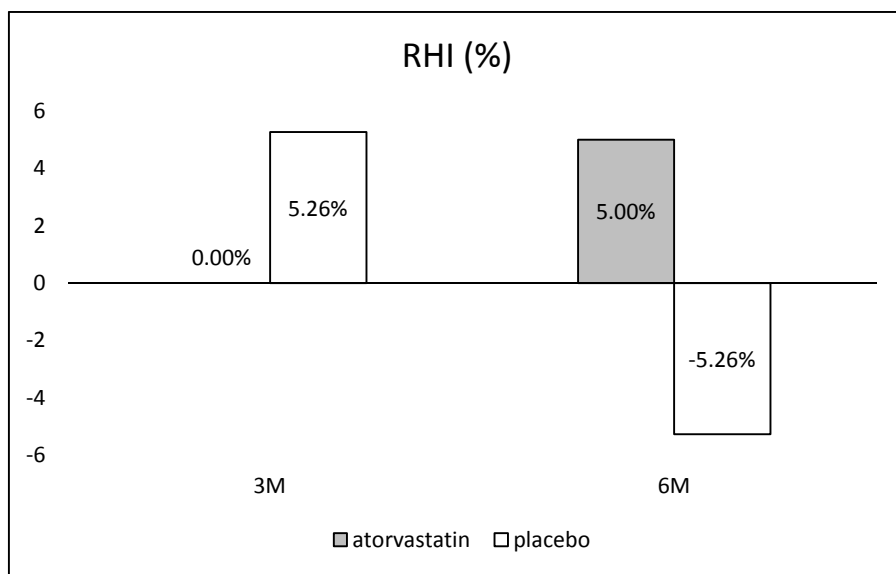
Slika 3C. Spremembe vrednosti NMD izražene v odstotkih za obe skupini med celotno raziskavo. 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



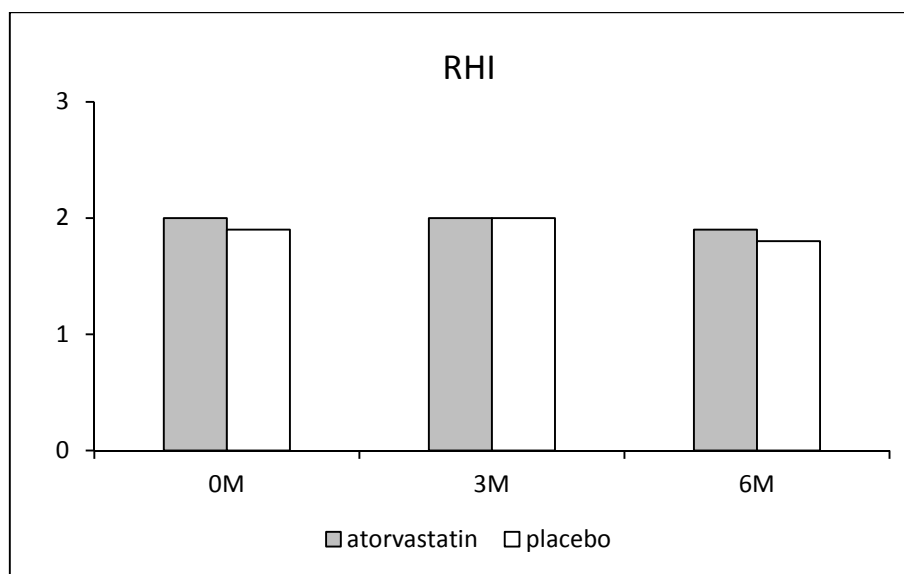
Slika 4A. Vrednosti RHI pri bolnikih, ki so prejeli atorvastatin, med celotno raziskavo. *RHI* – indeks reaktivne hiperemije, *0M* – ob vstopu v raziskavo, *3M* – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), *6M* – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



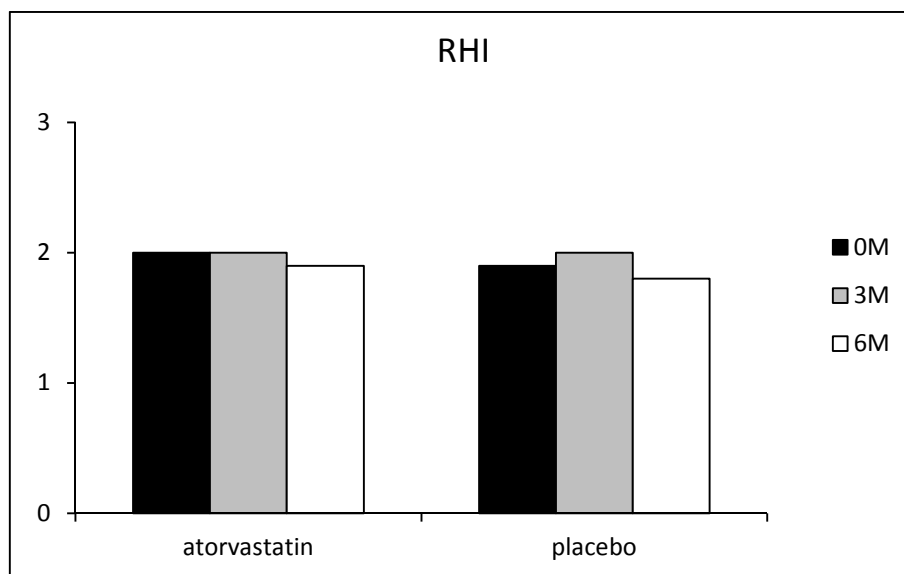
Slika 4B. Vrednosti RHI pri bolnikih, ki so prejeli placebo, med celotno raziskavo. *RHI* – indeks reaktivne hiperemije, *0M* – ob vstopu v raziskavo, *3M* – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), *6M* – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



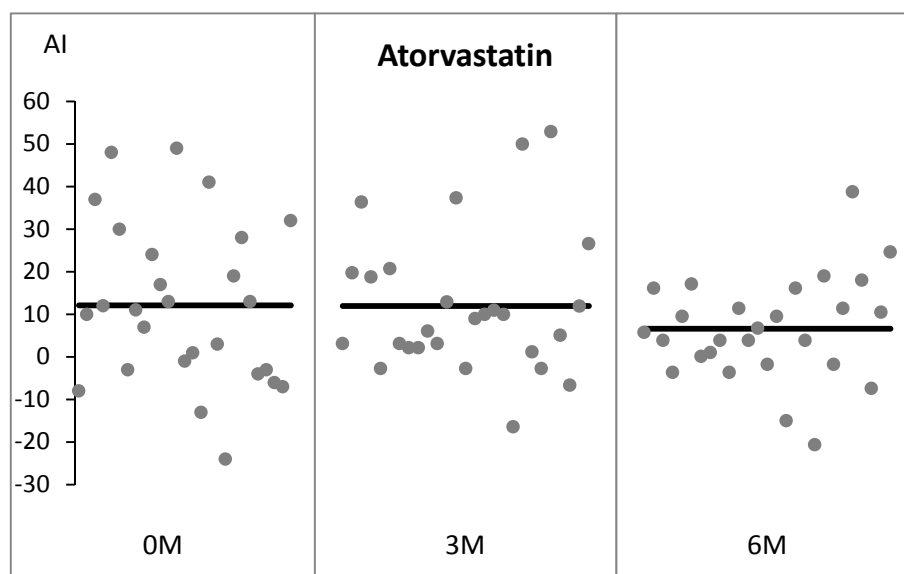
Slika 4C. Spremembe vrednosti RHI izražene v odstotkih za obe skupini med celotno raziskavo. RHI – indeks reaktivne hiperemije, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



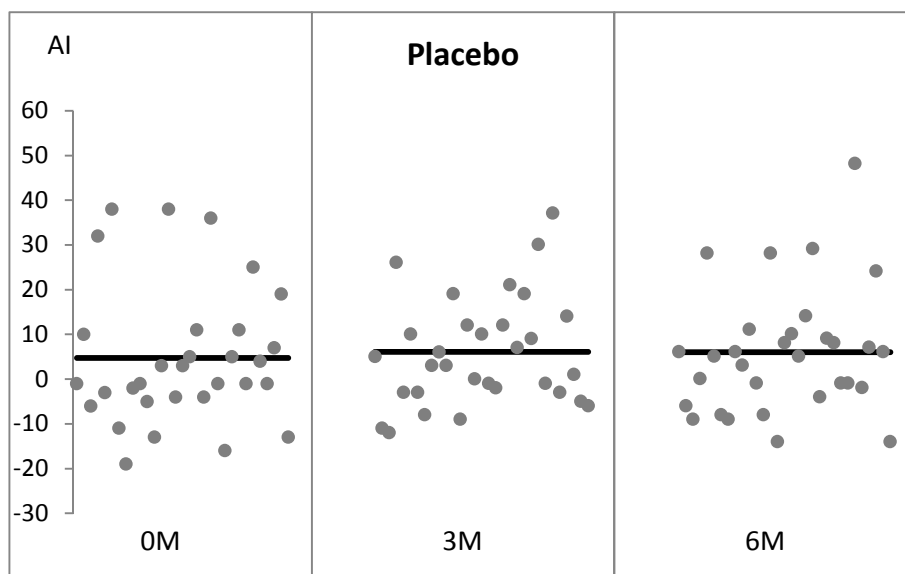
Slika 4D. Vrednosti RHI pri obeh skupinah bolnikov, med celotno raziskavo. RHI – indeks reaktivne hiperemije, 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



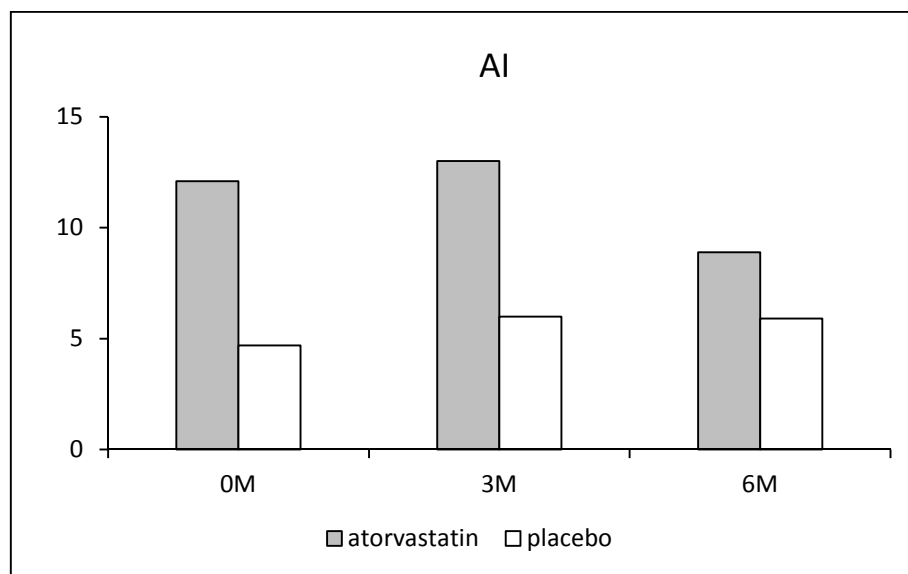
Slika 4E. Vrednosti RHI pri obeh skupinah bolnikov, med celotno raziskavo. RHI – indeks reaktivne hiperemije, 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



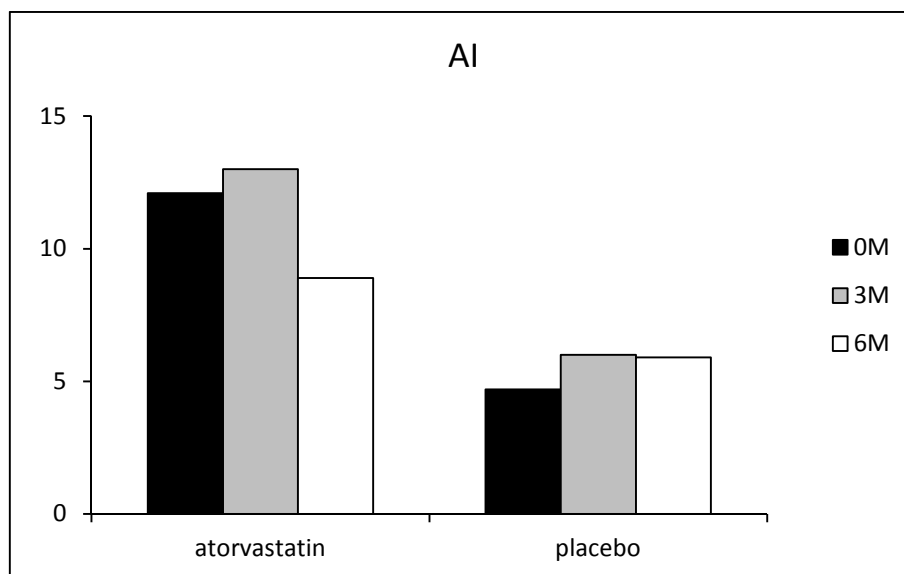
Slika 5A. Vrednosti AI pri bolnikih, ki so prejeli atorvastatin, med celotno raziskavo. AI – avgmentacijski indeks, 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



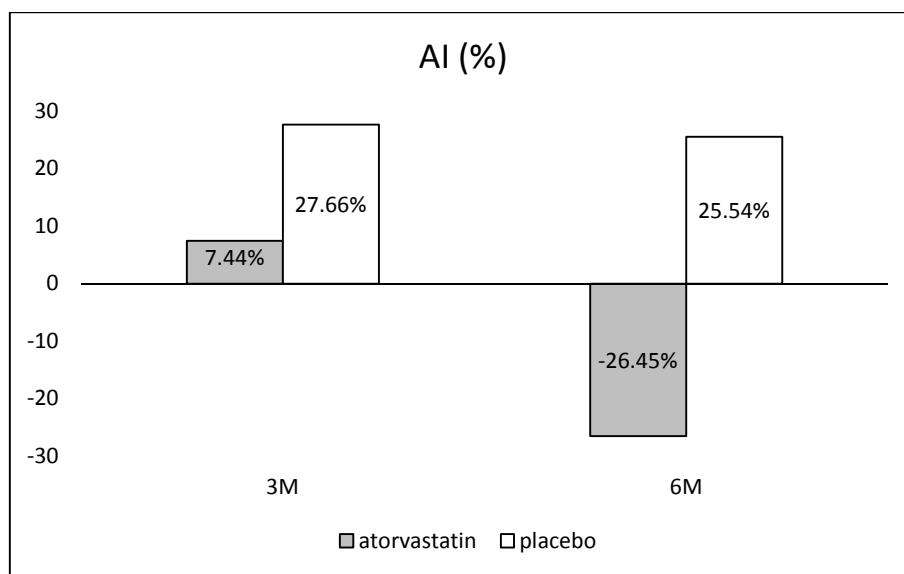
Slika 5B. Vrednosti AI pri bolnikih, ki so prejeli placebo, med celotno raziskavo. *AI* – avgmentacijski indeks, *0M* – ob vstopu v raziskavo, *3M* – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), *6M* – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



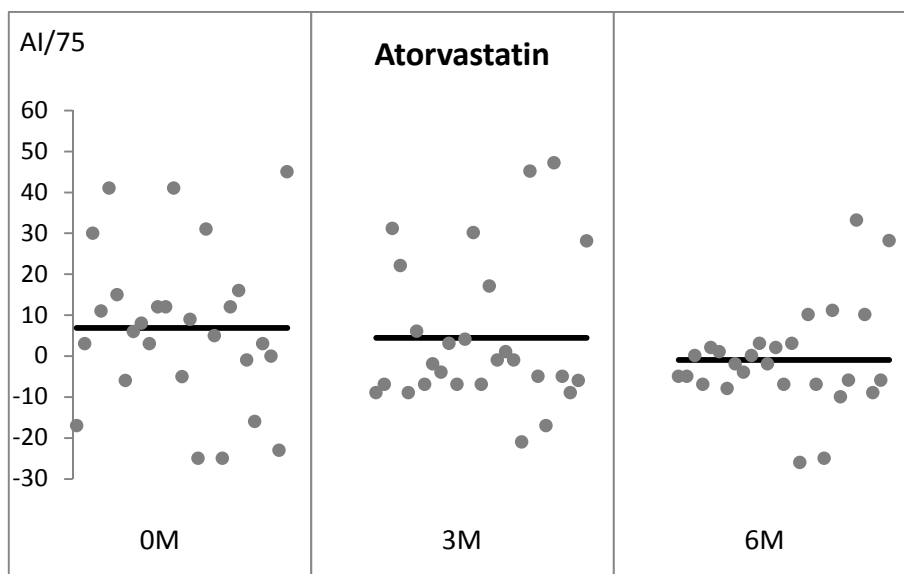
Slika 5C. Vrednosti AI pri obeh skupinah bolnikov med celotno raziskavo. *AI* – avgmentacijski indeks, *0M* – ob vstopu v raziskavo, *3M* – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), *6M* – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



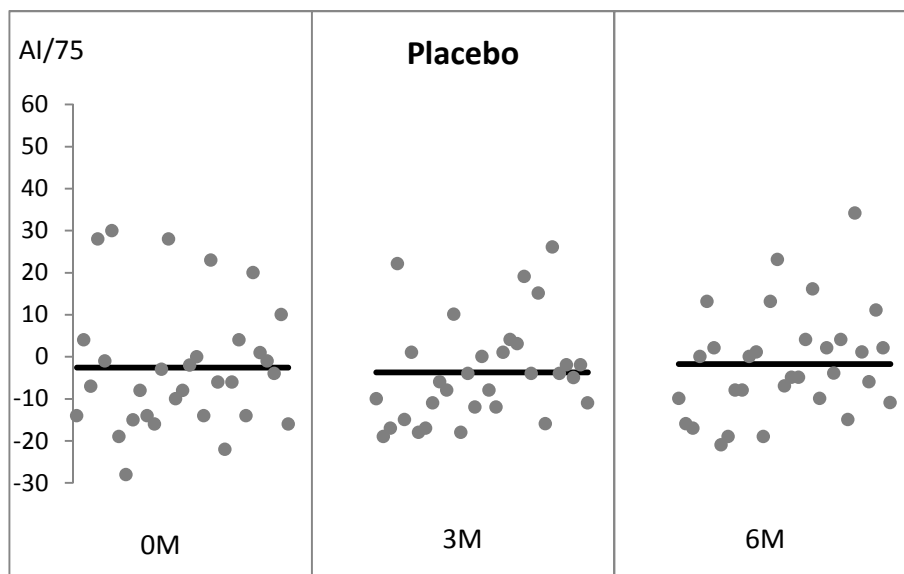
Slika 5D. Vrednosti AI pri obeh skupinah bolnikov med celotno raziskavo. *AI – avgmentacijski indeks, 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)*



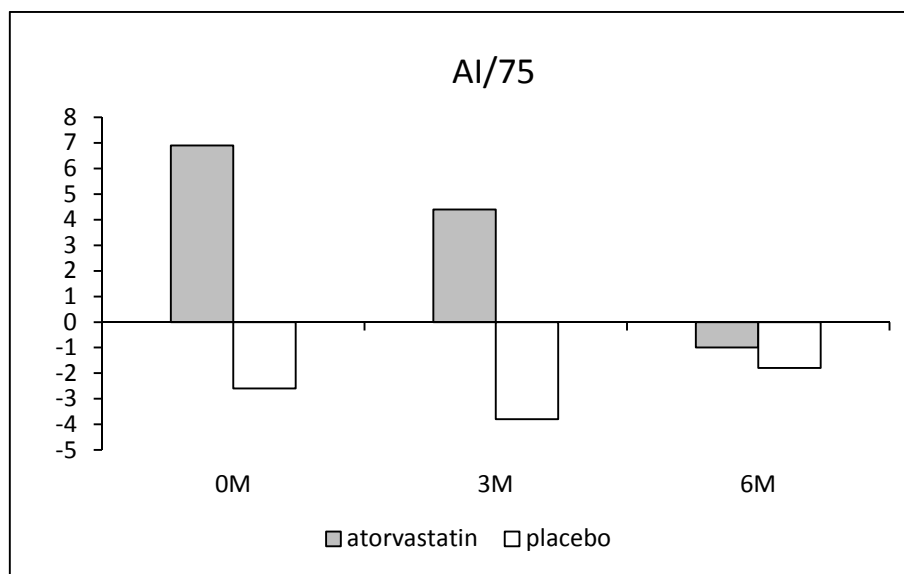
Slika 5E. Spremembe vrednosti AI izražene v odstotkih za obe skupini med celotno raziskavo. *3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)*



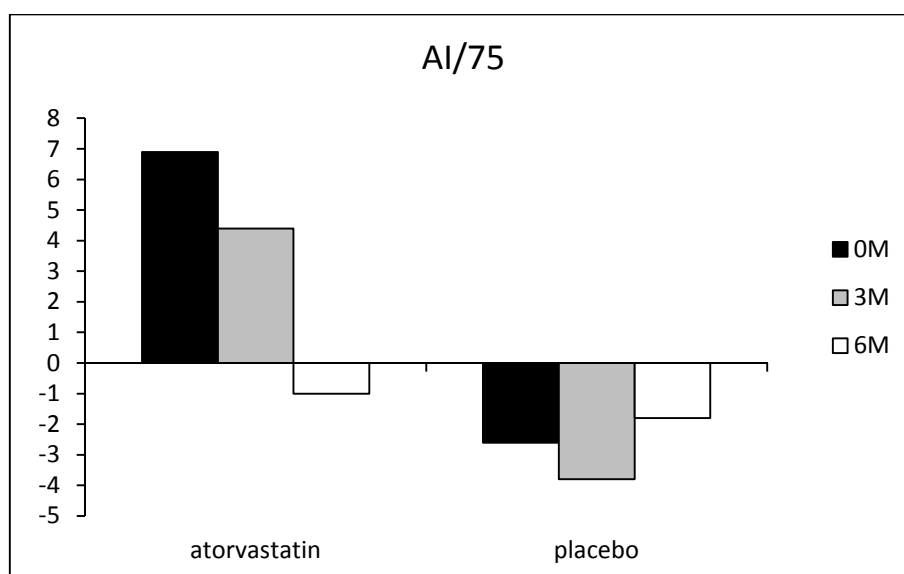
Slika 5F. Vrednosti AI/75 pri bolnikih, ki so prejeli atorvastatin, med celotno raziskavo. *A/75* – avgmentacijski indeks normaliziran na utrip 75/min, *0M* – ob vstopu v raziskavo, *3M* – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), *6M* – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



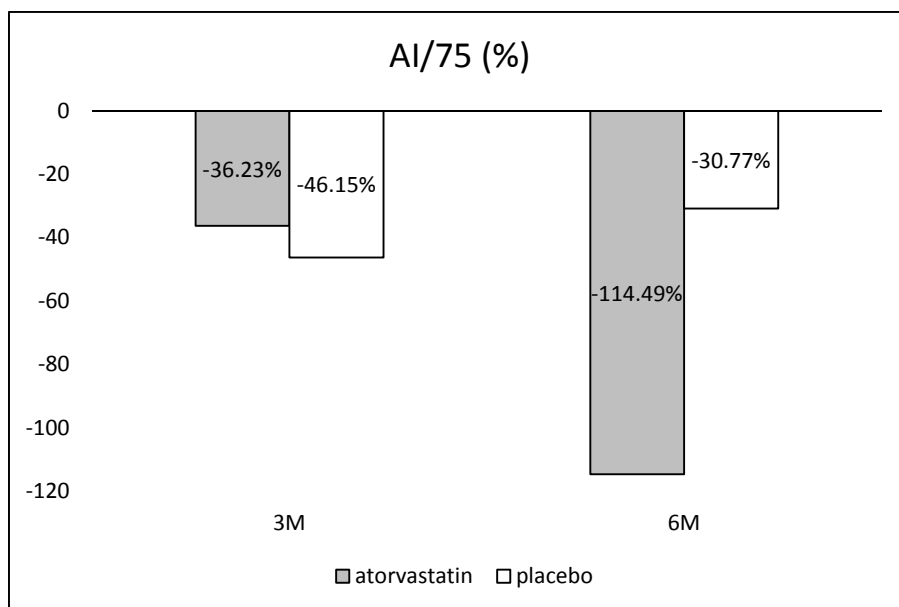
Slika 5G. Vrednosti AI/75 pri bolnikih, ki so prejeli placebo, med celotno raziskavo. *A/75* – avgmentacijski indeks normaliziran na utrip 75/min, *0M* – ob vstopu v raziskavo, *3M* – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), *6M* – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



Slika 5H. Vrednosti AI/75 pri obeh skupinah bolnikov med celotno raziskavo. *AI* – avgmentacijski indeks normaliziran na utrip 75/min, 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



Slika 5I. Vrednosti AI/75 pri obeh skupinah bolnikov med celotno raziskavo. *AI* – avgmentacijski indeks normaliziran na utrip 75/min, 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)



Slika 5J. Spremembe vrednosti AI/75 izražene v odstotkih za obe skupini med celotno raziskavo. 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih)

Tabela 6. Rezultati vprašalnika SAQ (The Seattle Angina Questionnaire) za obe skupini med celotno raziskavo. Vse vrednosti so izražene kot aritmetična sredina +/- standardni odklon. 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih); * $p < 0.05$.

| | atorvastatin (n=27) | | | placebo (n=31) | | |
|-----------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | 0M | 3M | 6M | 0M | 3M | 6M |
| fizična omejitev | 88,53 +/- 10,10 | 92,68 +/- 7,90 | 93,75 +/- 7,85 | 79,77 +/- 13,26 | 86,47 +/- 12,52 | 89,73 +/- 8,56 |
| stabilnost angine | 61,81 +/- 25,29 | 72,92 +/- 23,47 | 72,91 +/- 23,47 | 66,13 +/- 26,70 | 67,74 +/- 22,33 | 66,67 +/- 23,96 |
| pogostost angine | 83,33 +/- 13,68 | 83,68 +/- 14,84 | 86,46 +/- 12,24 | 83,60 +/- 14,83 | 86,56 +/- 12,67 | 87,10 +/- 14,57 |
| zadovoljstvo z zdravljenjem | 47,25 +/- 17,74 | 50,72 +/- 12,51 | 51,01 +/- 7,14 | 53,98 +/- 20,70 | 57,42 +/- 12,49 | 53,98 +/- 11,46 |
| kakovost življenja | 51,25 +/- 18,25 | 49,58 +/- 19,89 | 47,50 +/- 17,51 | 54,19 +/- 17,47 | 47,74 +/- 18,92 | 46,45 +/- 15,39* |

Tabela 7. Rezultati vprašalnika Euroquol 5 D za obe skupini med celotno raziskavo. Vse vrednosti so izražene kot aritmetična sredina +/- standardni odklon. 0M – ob vstopu v raziskavo, 3M – prvi kontrolni pregled (po treh mesecih), 6M – drugi kontrolni pregled (po šestih mesecih).

| | atorvastatin (n=27) | | | placebo (n=31) | | |
|--|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 0M | 3M | 6M | 0M | 3M | 6M |
| težave med hojo | 1,42 +/- 0,72 | 1,50 +/- 0,89 | 1,29 +/- 0,75 | 1,52 +/- 0,77 | 1,32 +/- 0,60 | 1,52 +/- 0,93 |
| težave med oblačenjem | 1,38 +/- 0,92 | 1,17 +/- 0,48 | 1,04 +/- 0,20 | 1,39 +/- 0,96 | 1,23 +/- 0,50 | 1,16 +/- 0,64 |
| težave pri vsakodnevnih in običajnih aktivnostih | 1,38 +/- 0,65 | 1,50 +/- 0,89 | 1,29 +/- 0,62 | 1,84 +/- 1,00 | 1,52 +/- 0,85 | 1,55 +/- 0,92 |
| prisotnost bolečine in nelagodja | 1,71 +/- 0,81 | 1,50 +/- 0,72 | 1,25 +/- 0,53 | 1,87 +/- 0,81 | 1,39 +/- 0,62 | 1,48 +/- 0,77 |
| prisotnost tesnobe in depresije | 1,62 +/- 0,65 | 1,62 +/- 0,77 | 1,42 +/- 0,72 | 1,84 +/- 0,82 | 1,42 +/- 0,72 | 1,35 +/- 0,66 |
| bolnikova subjektivna ocena zdravstvenega stanja | 72,29 +/- 16,62 | 72,46 +/- 21,56 | 79,54 +/- 14,75 | 73,87 +/- 15,69 | 73,55 +/- 13,67 | 73,55 +/- 13,67 |

8. RAZPRAVA

V naši dvojno slepi, s placebom kontrolirani, randomizirani, intervencijski raziskavi smo ugotovili, da je pri bolnikih z AP in normalnim koronarogramom, ki smo jih 6 mesecev zdravili z atorvastatinom, prišlo do pomembnega izboljšanja endotelijskega delovanja na ravni velikih prevodnih arterij, hkrati pa nismo ugotavljali morebitne povezanosti z učinki na ravni mikrocirkulacije.

Patofiziologija AP pri bolnikih, pri katerih je bila ishemija srčne mišice potrjena z neinvazivnimi diagnostičnimi preiskavami in imajo normalen koronarogram ni povsem pojasnjena. Splošno sprejet verjeten vzrok je funkcionalna prizadetost koronarne mikrocirkulacije oziroma mikrovaskularna disfunkcija in posledično nezadostna koronarna prekrvitvena rezerva [6], [7]. Za zmanjšanje koronarne rezerve je odgovorna po srčni mišici neenakomerno razporejena neprimerna konstrikcija prearteriolarnega žilja. Funkcionalna motnja v koronarni mikrocirkulaciji je glede na rezultate dosedanjih raziskav verjetno posledica nepravilnosti endotelijskega uravnavanja, ki se kaže kot nezadosten vazodilacijski odziv na presnovne in farmakološke dražljaje in preobčutljivost na vazokonstriksijske dražljaje [13]. Sprememba endotelijske funkcije je po drugi strani eden najbolj zgodnjih pokazateljev okvare žilne stene, dober pokazatelj napredovanja ateroskleroze, pa tudi tveganja za koronarne dogodke [28], [29].

Naša raziskava je prva, ki je pokazala pozitivne učinke zdravljenja z zmernim odmerkom atorvastatina (20mg/dan) na delovanje arterijskega endotelija pri bolnikih z AP in normalnim koronarogramom. Številne prejšnje raziskave so pokazale, da imajo statini poleg ugodnega učinka na raven krvnih maščob tudi t.im. pleiotropne učinke, med katere sodijo izboljšanje endotelijskega delovanja, aktivacija sistema encima sintaze dušikovega oksida v žilnem endoteliju (eNOS), zaviranje vnetja, ter protitrombotične in antioksidativne učinke, ki prispevajo k stabilizaciji aterosklerotičnih leh [55]. V naši raziskavi smo pri bolnikih, ki smo jih zdravili z atorvastatinom dokazali pomembno izboljšanje od endotelija odvisne vazodilacije brahialne arterije, z metodo FMD na ravni velikih prevodnih arterij (v razponu od +70 do +120%).

Do sedaj so nekatere manjše raziskave z uporabo drugih statinov pri podobnih skupinah bolnikov pokazale primerljivo izboljšanje FMD. Kayikcioglu s sodelavci so v sicer enojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi pri bolnikih z AP, potrjeno ishemijo srčne mišice s cikloergometrijo, normalnim koronarogramom in izključenim vazospazmom s hiperventilacijo, dokazali pomembno izboljšanje endotelijske funkcije brahialne arterije po treh mesecih zdravljenja s 40 mg pravastatina v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Hkrati so pri bolnikih zdravljenih s pravastatinom v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, dokazali tudi pomembno izboljšanje simptomatike in kasnejši pojav ishemičnih sprememb v EKG med obremenitvenim testiranjem. Fabian in sodelavci so pri 25 bolnikih

s hiperholesterolemijo, AP, za ishemijo pozitivnim izvidom cikloergometrije in normalnim koronarogramom, dokazali pomembno izboljšanje endotelijske funkcije brahialne arterije po 12 tedenskem zdravljenju s simvastatinom. Baller in sodelavci so ugotavili izboljšanje koronarne srčne rezerve pri bolnikih z normalnim koronarogramom (n = 9) oz. neobstruktivno aterosklerozo koronarnih arterij (n = 9) in zmerno zvišanimi vrednostmi holesterola v LDL po 6-mesečnem zdravljenju s simvastatinom. Zhang X in sodelavci so dokazali izboljšanje koronarne srčne rezerve, podaljšanje časa do pojava ishemičnih sprememb v EKG in pomembno zvečanje dušikovega oksida ter znižanje endotelina-1 pri bolnikih, ki so jih 90 dni zdravili s kombinacijo fluvastatina (40mg) in diltiazema (90 mg), v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni zgolj z enim od navedenih zdravil [72], [73], [74], [75].

V naši raziskavi se je ugoden učinek atorvastatina na endotelijsko delovanje pokazal že po treh mesecih zdravljenja. Ob nadaljevanju zdravljenja nismo ugotovili dodatnega izboljšanja oz. normalizacije endotelijskega delovanja. Eden izmed možnih vzrokov za tak rezultat bi lahko bil tudi sorazmerno majhen uporabljen odmerek atorvastatina, v literaturi dostopni podatki namreč kažejo, da so višji odmerki atorvastatina (40 mg oziroma 80 mg /dan) povezani z bolj izraženimi pleiotropnimi učinki [76], [77].

Dosedanje raziskave kažejo, da je endotelijska disfunkcija (kot jo izmerimo s FMD) označevalec zgodnjih aterosklerotičnih sprememb v arterijskem krvnem obtoku, vključno s koronarnimi arterijami [78]. Po drugi strani bi lahko neustrezno delovanje endotelija pomenilo zgolj funkcionalno motnjo na ravni mikrocirkulacije. Koronarna mikrovaskularna disfunkcija bi lahko bila le del generalizirane motnje žilnega sistema, saj je pogosto pridružena endotelijski disfunkciji perifernih prevodnih arterij in gladkih mišičnih celic v drugih organih [31], [79], [33], [34], [80].

V naši raziskavi smo mikrovaskularno endotelijsko funkcijo ocenjevali s pomočjo metode EndoPAT. V nasprotju z endotelijsko disfunkcijo brahialne arterije so bile izmerjene vrednosti označevalcev endotelijske funkcije na ravni mikrocirkulacije (vrednotenih z meritvami s PAT na ravni digitalnih arterij), kot je na primer RHI, ob vključitvi v raziskavo v normalnih mejah pri skoraj 60% bolnikov. V prejšnjih raziskavah so dokazovali povezanost endotelijske disfunkcije izmerjene s PAT in pojavnostjo različnih poglavitnih dejavnikov tveganja za bolezni srca in žilja in/ali že izraženo boleznijo [81], [82], [83]. Dokazovali so tudi povezave med koronarno endotelijsko disfunkcijo dokazano z invazivnim merjenjem v področju koronarnih arterij in rezultati merjenja endotelijske funkcije s PAT. Razpravljali so zlasti o morebitnih prednostih uporabe metode PAT za ta namen, kot so npr. enostavno in neinvazivno, ter od izvajalca neodvisno merjenje [82], [84]. Negativni izvid PWA naj bi napovedoval prihodnje ponovne srčnožilne dogodke pri bolnikih z obstruktivno koronarno

boleznijo [85]. V času načrtovanja in izvajanja raziskave nismo imeli na voljo podatkov, da bi dotlej pri bolnikih z AP in normalnim koronarogramom kadarkoli ocenjevali endotelijsko delovanje na ravni mikrocirkulacije z uporabo metode PAT. Nedavno so poročali o rezultatih raziskave iPOWER, v kateri pri ženskah z AP in normalnim koronarogramom niso potrdili povezanosti med koronarno prekrvitveno rezervo in vrednostmi RHI [86].

V naši raziskavi je zdravljenje z atorvastatinom (20 mg/dan) pri bolnikih z AP in normalnim koronarogramom pomembno izboljšalo FMD brahialne arterije, nismo pa izmerili izboljšanja endotelijske funkcije digitalnih arterij, kot jo izrazimo z RHI (+5%, $p=0,897$). Čeprav so nekatere poprejšnje raziskave izkazale pozitivno korelacijo med FMD brahialne arterije in vrednostmi PAT digitalnih arterij, pa so poročali tudi o nasprotno rezultatih [16]. Tudi naše ugotovitve z veliko verjetnostjo potrjujejo, da gre ob uporabi PAT oziroma FMD brahialne arterije za ocenjevanje endotelijskega delovanja v različnih žilnih segmentih [87]. Nepovezanost rezultatov meritev pridobljenih z različnima metodama bi lahko bila pogojena morebiti z dejstvom, da ob njuni uporabi v resnici vrednotimo različne vidike bolezenskega procesa v žilni steni. Poleg znanih bi lahko bili s tem v zvezi tudi še neprepoznani patološki dejavniki, katerih delovanje bi bilo bolj izraženo le v enem arterijskem žilnem segmentu oziroma organskem povirju.

Z meritvami PAT smo v naši raziskavi ugotovili močan trend izboljševanja AI/75 (avgmentacijskega indeksa normaliziranega na vrednost srčnega utripa 75/min) pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z atorvastatinom v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo ($p=0,077$). Takšna ugotovitev potrjuje izsledke prejšnjih raziskav, v katerih so poleg ugodnega učinka na zniževanje krvnih maščob tudi že dokazovali ugodne učinke atorvastatina na izboljšanje (zmanjšanje) togosti arterij [88]. Za boljše razumevanje mehanizmov, ki so v ozadju izboljševanja endotelijskega delovanja in lastnosti žilne stene ob uporabi različnih zdravilnih učinkovin bodo potrebne dodatne raziskave z uporabo različnih metod merjenja. Pomembna omejitev je zanesljivo tudi dejstvo, da za namen natančnejšega vrednotenja morfologije in funkcije koronarnih arterij trenutno poznamo pretežno le dokaj zahtevne invazivne tehnike (metode kvantitativne koronarne angiografije, optično koherentno tomografijo in/ali znotrajžilni ultrazvok) [89].

Z uporabo standardiziranih vprašalnikov SAQ in Euroqol 5D smo v naši raziskavi ocenjevali tudi potencialne učinke atorvastatina na kakovost življenja pri bolnikih z AP in normalnim koronarogramom. Med skupinama, ki sta bili zdravljeni bodisi z atorvastatinom ali placebom v teh parametrih nismo ugotovili statistično pomembnih razlik. Pizzi in sodelavci so pred tem poročali, da šest mesecev trajajoče zdravljenje s kombinacijo atorvastatina in ramiprila izboljša ne le endotelijsko funkcijo (izmerjeno s FMD brahialne arterije), temveč tudi s SAQ ocenjeno kakovost življenja [90].

Kljub statistično nepomembnim razlikam smo v naši raziskavi ugotavljali trend izboljšanja v skoraj vseh domenah vprašalnika v obeh skupinah. Podoben trend izboljševanja v skoraj vseh opazovanih spremenljivkah (četudi razlike med skupinama niso bile statistično pomembne) je pokazalo tudi vrednotenje odgovorov, pridobljenih z vprašalnikom Euroqol 5D. Ena od možnih razlag bi lahko bilo sočasno zagotovljeno zelo homogeno zdravljenje z drugimi študijskimi zdravili (vključujoč bisoprolol, amlodipin in aspirin), ni pa mogoče izključiti tudi vloge boljšega nadzora nad drugimi pomembnimi dejavniki tveganja za bolezni srca in žilja, kot je npr. arterijska hipertenzija, redne telesne aktivnosti, in nenazadnje, pogostejših obiskov pri zdravniku tekom raziskave.

Poleg nesporno pomembnih novih odkritij, zlasti prvič dokazanega pozitivnega delovanja zdravljenja z zmernim odmerkom atorvastatina na endotelijsko delovanje prevodnih arterij pri bolnikih z AP in normalnim koronarogramom, zaslužijo v zvezi s pričujočo raziskavo komentar tudi njene omejitve. Verjetno najpomembnejša je zavedanje, da navkljub rezultatom dosedanjih raziskav, ki so potrdile povezave med endotelijskim delovanjem na ravni koronarne mikrocirkulacije, na ravni velikih prevodnih arterij, pa tudi na ravni mikrocirkulacije digitalnih arterij, vendarle gre še vedno le za posredne pokazatelje endotelijskega delovanja koronarnih arterij.

Pri bolnikih, ki so bili vključeni v raziskavo nismo izključevali možnosti spontanih oziroma z acetilholinom ali ergonovinom izzvanih spazmov koronarnih arterij, kar je za nekatere avtorje pogoj za opredelitev t.im. kardialnega sindroma X. Naši preiskovanci so bili napoteni na diagnostično koronarografijo zaradi suma na ishemično srčno bolezen ob jasni klinični sliki AP in pozitivnem izvidu neinvazivnega testiranja na ishemijo srčne mišice. V ta namen jim je bila opravljena rutinska koronarografija, ki ni vključevala medikamentoznega testiranja na žilne spazme. Omenjeno testiranje ni le tehnično zahtevno, časovno zahtevno in dražje, za bolnike pomeni tudi dodatno tveganje. Odločitev, da ne bomo vztrajali pri tem pogoju smo sprejeli na osnovi dejstva, da ob predhodno opravljeni cikloergometriji pri nobenem bolniku niso ugotovljali za vazospastično AP značilnih sprememb.

Kot možno pomanjkljivost študije bi lahko opredelili tudi vključitev 14 bolnikov, ki jim je bila angiografsko ugotovljena neobstruktivna oblika aterosklerotične koronarne bolezni (z <50% zožitvijo). Številni avtorji namreč menijo, da je normalen koronarogram le tisti, pri katerem je luminogram koronarnih arterij brez kakršnih koli vidnih naplastitev. Tega pogoja pri zasnovi raziskave nismo mogli upoštevati, prvenstveno zaradi v celoti sorazmerno majhne populacije bolnikov iz katere smo lahko izbirali naše preiskovance, hkrati pa tudi številnih drugih strogih izključitvenih kriterijev. Mirno lahko tudi zatrdimo, da bi se pridobljeni rezultati tudi ob upoštevanju te omejitve zelo verjetno ne razlikovali, saj med skupinama glede prisotnosti neobstruktivne ateroskleroze koronarnih arterij ni bilo statistično pomembnih razlik. Poleg tega se velja zavedati, da pomeni klasičen koronarogram

vendarle zgolj dvodimenzionalni prikaz lumna, prav malo pa nam pove o dejanskem celokupnem aterosklerotičnem bremenu v preiskovančevih koronarnih arterijah, pri čemer imamo v mislih zlasti obseg izvenluminalno rastočih aterosklerotičnih leh.

Pri opredeljevanju normalnega koronarograma se moramo nenehno zavedati metodoloških omejitev klasične koronarne angiografije, ki omogoča le prikaz obrisov žilnega lumna, ne pa tudi trodimenzionalnega prikaza žilne stene. O zgradbi žilne stene nam veliko več povedo novejšje metode, kot so znotrajžilni ultrazvok (IVUS, iz angl. intravascular ultrasound), optična koherenčna tomografija (OCT, iz angl. optical coherence tomography) in koronarna angioskopija (CA, iz angl. coronary angiography). Diagnostične zmožnosti angiografije pri posrednem ocenjevanju žilne stene na podlagi ocenjevanja žilnega lumna so dodatno omejene zlasti ob bolj razširjenih aterosklerotičnih spremembah, kjer ni zelo področno izstopajočih zožitev, ob oblikovno zahtevnih in nepravilnih leham, pa tudi fenomenu nadomestno povečanega lumna ob sicer pomembni aterosklerotični spremembi [91]. Z uporabo IVUS lahko v koronarnih arterijah, ki jih na podlagi klasične angiografije ocenimo za normalne pogosto prikažemo aterosklerotične bolezenske spremembe oziroma nenormalen koronarogram. Bockscha in sodelavci so poročali o skoraj dvakrat večji občutljivost IVUS v primerjavi s klasično koronarno angiografijo pri zaznavanju lezij v manjših žilah [92]. Metoda OCT je v primerjavi z IVUS še bolj občutljiva za zaznavanje zgodnjih aterosklerotičnih sprememb, nekrotičnih sprememb, ter lezij bogatih z maščobami, pa tudi bolj natančna za ugotavljanje trombov [91]. Kljub temu pa zaenkrat v diagnostiki aterosklerotične koronarne bolezni ne moremo enoznačno opredeliti dejanske vloge in jasnih indikacij za uporabo novejših metod. Klasična koronarna angiografija z uporabo kontrasta je tako še vedno zlasti standard v ocenjevanju morfologije koronarnih arterij.

Ob številnih in strogih izključitvenih kriterijih oziroma končno majhne skupine bolnikov, iz katere je lahko potekalo vključevanje v raziskavo, nam ni uspelo, da bi lahko med izključitvene kriterije uvrstili tudi arterijsko hipertenzijo. Odločili smo se, da bomo kot izključitveni kriterij upoštevali zgolj stanje neurejene arterijske hipertenzije, hkrati pa smo pri vseh vključenih preiskovancih s kombiniranim zdravljenjem s študijskimi zdravili zagotovili sorazmerno homogeno zdravljenje arterijske hipertenzije z zdravili. Z univerzalno uporabo kombinacije zaviralcev receptorjev beta (bisoprolol) in zaviralcev kalcijevih kanalčkov (amlodipin) smo se že v izhodišču izognili tudi potencialnemu motečemu delovanju teh zdravil pri zgolj omejenemu številu vključenih bolnikov.

Kljub naštetim omejitvam lahko v primerjavi s številnimi drugimi v literaturi dostopnimi raziskavami izpostavimo nekatere pomembne prednosti. V prvi vrsti velja poudariti, da gre v našem primeru za randomizirano, dvojno slepo in s placebom nadzorovano raziskavo, v katero je bilo vključenih dokaj

veliko število preiskovancev. Zaradi strogih izključitvenih kriterijev, med katerimi je bilo celo kajenje, smo zagotovili z ene strani zelo homogeno skupino bolnikov, z druge pa smo pomembno omejili možen vpliv potencialno motečih dejavnikov, za katere je znano, da lahko pomembno vplivajo na endotelijsko funkcijo. In nenazadnje, učinke atorvastatina smo ocenjevali večplastno – ne le v zvezi z zniževanjem ravni krvnih maščob in vplivom na delovanje endotelija na ravni mikro- in makrocirkulacije, temveč tudi glede pojavljanja bolezenske simptomatike in različnih vidikov kakovosti življenja bolnikov z AP in normalnim koronarogramom.

9. ZAKLJUČEK

V naši dvojno slepi, s placebom nadzorovani, randomizirani, intervencijski, klinični raziskavi smo pri bolnikih, ki smo jih zdravili z atorvastatinom ugotovili statistično pomembno izboljšanje od endotelija odvisne vazodilatacije brahialne arterije. Ta izsledek govori v prid ugodnemu učinku atorvastatina na endotelijsko funkcijo velikih prevodnih arterij pri bolnikih z angino pectoris in normalnim koronarnogramom, kar omogoča sklep, da ima tovrstno zdravljenje pri teh bolnikih verjetno pozitivne učinke tudi na koronarne arterije. Po drugi strani z našo študijo nismo uspeli potrditi povezave tega učinka z izboljšanjem endotelijskega delovanja na ravni mikrocirkulacije (izmerjenega s PAT na ravni digitalnih arterij). Nepovezanost rezultatov meritev pridobljenih z različnima tehnikama bi lahko bila bodisi posledica dejstva, da z njima v resnici vrednotimo različne vidike bolezenskega procesa v žilni steni, ali pa, da so poleg znanih s tem v zvezi tudi še neprepoznani (pato)fiziološki dejavniki, ki so bolj izraženi le v enem od vrednotenih arterijskih žilnih segmentov.

S pričujočo raziskavo nismo nedvoumno potrdili pričakovanih pozitivnih učinkov zdravljenja z atorvastatinom na kakovost življenja pri bolnikih z AP in normalnim koronarnogramom, smo pa kljub statistično nepomembnim razlikam v obeh skupinah ugotavljali trend izboljšanja v skoraj vseh domenah uporabljenih standardiziranih vprašalnikov. Pridobljene izsledke je mogoče razložiti s sočasno zagotovljenim zelo homogenim zdravljenjem z drugimi zdravili, boljšim nadzorom nad znanimi pomembnimi dejavniki tveganja (boljša urejenost arterijske hipertenzije, bolj redna telesna aktivnost) in omogočenjem pogostejših obiskov pri zdravniku tekom raziskave.

10. REFERENCE

- [1] Titterington JS, Hung OY, Wenger NK. Microvascular angina: an update on diagnosis and treatment. *Future Cardiol* 2015; 11:229-42.
- [2] Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8:210-20.
- [3] Kaski JC, Iqbal K. Cardiac syndrome X: pathogenesis and management. *Heart Metab* 2008; 40:30–5.
- [4] Yang EH, Lerman A. Angina Pectoris with a Normal Coronary Angiogram. *Herz* 2005; 30:17-25.
- [5] Chaudhary I. Cardiac syndrome X: Angina pectoris with normal coronary arteries. In: Saperia GM, ed. *UpToDate*, Waltham, MA; 2015.
- [6] Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17_499-506.
- [7] Meeder JG, Blanksma PK, Crijns HJ, et al. Mechanism of angina pectoris in syndrome-X assessed by myocardial perfusion dynamics and heart rate variability. *Eur Heart J* 1995; 16:1571-7.
- [8] Panza JA. Myocardial ischemia and the pains of the heart. *N Engl J Med* 2002; 346:1934-5.
- [9] Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004; 109:568-72.
- [10] Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002; 346:1948-53.
- [11] Cannon RO 3rd. The sensitive heart. A syndrome of abnormal cardiac pain perception. *JAMA* 1995; 273:883.
- [12] Cannon RO 3rd, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85:883-92.
- [13] Fras Z. Angina pektoris ob arteriografsko normalnih koronarnih arterijah. *Med Razgl* 1996; 35: Suppl 2: 169-94.
- [14] Vane JR, Angard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323:27–36.
- [15] Gewalting MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutical potential. *Cardiovasc Res* 2002; 55:250–60.
- [16] Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20:1-8.
- [17] Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of vascular smooth muscle tone. *N Engl J Med* 1988; 319:512–3.
- [18] Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115:1285-95.
- [19] Creager MA, Cooke JP, Menddsoon ME, et al. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-34.
- [20] Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81:491-7.
- [21] Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial

- dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.
- [22] Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet* 1992; 340:1430-2.
- [23] Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, et al. The role of nitric oxide in endothelium-dependant vasodilatation in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993; 88:2541-7.
- [24] Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88:2149-55.
- [25] Celermajer DS, Adams RM, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334:150-4.
- [26] Panza JA, Quyyumi AA, Brush E Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
- [27] Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, et al. Endothelium-dependent dilation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997; 96: 3378-83.
- [28] Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:1899-906.
- [29] Gokce N, Keaney JR Jr, Hunter LM, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002; 105: 1567-72.
- [30] Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2009; Suppl2:S314-21.
- [31] Lekakis JP, Papamichael CM, Vemmos CN, Voutsas AA, Stamatelopoulos SF, Mouloupoulos SD. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:541-6.
- [32] Masci PG, Laclaustra M, Lara JG, Kaski JC. Brachial artery flow-mediated dilation and myocardial perfusion in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 2005; 95:1478-80.
- [33] Cannon RO 3rd, Peden DB, Berkebile C, Schenke WH, Kaliner MA, Epstein SE. Airway hyperresponsiveness in patients with microvascular angina. Evidence for a diffuse disorder of smooth muscle responsiveness. *Circulation* 1990; 82:2011-7.
- [34] Weidmann B, Jansen WC, Bock A, Assheuer J, Tauchert MO. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1997; 79:959-61.
- [35] Atmaca Y, Ozdemir AO, Ozdol C, et al. Angiographic evaluation of myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2005; 96:803-5.
- [36] Fedele F, Agati L, Pugliese M, et al. Role of the central endogenous opiate system in patients with syndrome X. *Am Heart J* 1998; 136:1003-9.
- [37] Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:293-301.
- [38] Kaski JC, Rosano GM, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:807-14.
- [39] Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, et al. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features. *BMJ* 1994; 308:883-6.
- [40] Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012; 33:734-44.
- [41] Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1453-61.

- [42] Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009; 169:843-50.
- [43] Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology and management. *Circulation* 2010; 121:2318-25.
- [44] Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006; 166:1391-5.
- [45] Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol* 1994; 74:531-7.
- [46] Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial. *Circulation* 2000; 102:1101-6.
- [47] Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288:3124-9.
- [48] Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354:708-15.
- [49] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 2983-4.
- [50] Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2008; 29:726-32.
- [51] Oesterle SN, Limpijankit T, Yeung AC, et al. Ultrasound logic: the value of intracoronary ultrasound imaging for the interventionalist. *Cathet Cardiovasc Interv* 1999; 47:475-90.
- [52] Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988; 319: 24-33.
- [53] Slater EE, MacDonald JS. Mechanism of action and biological profile of HMG-CoA reductase inhibitor: a new therapeutic alternative. *Drugs* 1988; 36: Suppl 3: 72-82.
- [54] Bischoff H, Angerbauer R, Bender J, Bischoff E, et al. Cerivastatin: pharmacology of a novel synthetic and high active HMG-CoA reductase inhibitor. *Atherosclerosis* 1997; 135: 119-30.
- [55] Davignon J. Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation* 2004; 109:39-43.
- [56] Hognestad A, Aukrust P, Wergeland R, et al. Effects of conventional and aggressive statin treatment on markers of endothelial function and inflammation. *Clin Cardiol* 2004; 27:199-203.
- [57] Martinez-Gonzalez J, Raposo B, Rodriguez C, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition prevents endothelial NO synthase downregulation by atherogenic levels of native LDLs: balance between transcriptional and posttranscript. regulation. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2001; 21: 804-9.
- [58] Feron O, Dessy C, Desager JP, et al. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001; 103:113-8.
- [59] Yildiz A, Cakar MA, Baskurt M, et al. The effects of atorvastatin therapy on endothelial function in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5:51.
- [60] Eichstadt HW, Eskhotter H, Hoffinan I, et al. Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 122A-5.

- [61] Kuryata OV, Yegorova YV. The influence of low-dose atorvastatin on lipid levels and endothelial vascular function in patients with significant coronary artery stenosis. *Kardiol Pol* 2006; 64:44-8.
- [62] Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:479-83.
- [63] Cox ID, Schwartzman RA, Atienza F, et al. Angiographic progression in patients with angina pectoris and normal or near normal coronary angiograms who are restudied due to unstable symptoms. *Eur Heart J* 1998; 19:1027-33.
- [64] Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD. Repeat coronary angiography in patients with chest pain and previously normal coronary angiogram. *Am J Cardiol* 1997; 80:1086-7.
- [65] Papanicolau MN, Califf RM, Hlatky MA, et al. Prognostic implications of angiographically normal and insignificantly narrowed coronary arteries. *Am J Cardiol* 1986; 58:1181-7.
- [66] Vermeltfoort C, Teule GJJ, van Dijk AB, et al. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X: a review. *Neth Heart J* 2012; 20: 365-371.
- [67] Sicari R, Palinkas A, Pasanisi EG, et al. Long-term survival of patients with chest pain syndrome and angiographically normal or near-normal coronary arteries: the additional prognostic value of dipyridamole echocardiography test (DET). *Eur Heart J* 2005; 26:2136-41.
- [68] Hutchison SJ, Poole – Wilson PA, Henderson AH. Angina with normal coronary arteries: a review. *Q-J Med* 1988; 677-88.
- [69] Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, et al. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol* 2010; 140:197-9.
- [70] Lantinga LJ, Sprafkin RP, McCroskery JH, et al. One-year psychosocial follow-up of patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 62:209-13.
- [71] Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1468-74.
- [72] Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J* 2003; 24, 1999-2005.
- [73] Fabian E, Varga A. Effect of simvastatin therapy on endothelial function of hypercholesteremic patients with syndrome-X. *Orv Hetil* 2002; 143:2067-71.
- [74] Baller D, Gleichmann U, Notohamprodjo G, et al. Improved coronary vasodilator capacity by drug lipid lowering therapy in patients in the early stage of coronary atherosclerosis with reduced coronary reserves and moderate LDL hypercholesteremia. *Z Kardiol* 1998; 87:Suppl 2:136-44.
- [75] Zhang X, Li Q, Zhao J, et al. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. *Coron Artery Dis* 2014; 25:40-4.
- [76] Ray KK, Cannon CP. Atorvastatin and cardiovascular protection: a review and comparison of recent clinical trials. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:915-27.
- [77] Bielecka-Dabrowa A, Goch JH, Mikhailidis DP, Rysz J, Maciejewski M, Banach M. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit* 2009; 15:MS12-23.
- [78] Gimbrone MA, Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118:620-36.
- [79] Masci PG, Laclaustra M, Lara JG, Kaski JC. Brachial artery flow-mediated dilation and myocardial perfusion in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 2005 95:1478-80.
- [80] Atmaca Y, Ozdemir AO, Ozdol C, et al. Angiographic evaluation of myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2005; 96:803-5.
- [81] Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:2467-74.

- [82] Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:2137-41.
- [83] Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* 2003; 146:168-74.
- [84] Woo JS, Jang WS, Kim HS, et al. Comparison of peripheral arterial tonometry and flow-mediated vasodilation for assessment of the severity and complexity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2014; 25:421-6.
- [85] Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 323-30.
- [86] Michelsen MM, Mygind ND, Pena A, et al. Steering Committee of the iPOWER Study. Peripheral reactive hyperemia index and coronary microvascular function in women with no obstructive CAD: the iPOWER study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9:411-7.
- [87] Lee CR, Bass A, Ellis K, et al. Relation between digital peripheral arterial tonometry and brachial artery ultrasound measures of vascular function in patients with coronary artery disease and in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2012; 109: 651–7.
- [88] Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens* 2013; 26:608-16.
- [89] Cox DA, Vita JA, Treasure CB, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989; 80: 458-65.
- [90] Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac syndrome X. Role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004; 109:53-58.
- [91] Regar E, Weissman NJ, Muhlestein JB. Intravascular ultrasound, optical coherence tomography, and angioscopy of coronary circulation. In: Saperia GM, ed. *UpToDate*, Waltham, MA; 2016.
- [92] Bocksch W, Scharl M, Beckmann S, Dreysse S, Fleck E. Safety of intracoronary ultrasound imaging in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81:641-3.

11. ZAHVALE

Iskreno se zahvaljujem prof.dr. Zlatku Frasu, dr.med., za mentorstvo med specializacijo interne medicine in mentorstvo na podiplomskem študiju. S svojim bogatim znanjem in izkušnjami mi je pomagal med mojim poklicnim izpopolnjevanjem in me vodil pri zasnovi in oblikovanju doktorske disertacije. Hvaležna sem mu, da mi je predstavil svet preventivne kardiologije in me navdušil zanjo.

Hvaležna sem in bilo mi je v čast, da sem bila del raziskovalnega tima Kliničnega oddelka za žilne bolezni Univerzitetnega Kliničnega Centra Ljubljana.

Za pomoč in nasvete pri statistični obdelavi podatkov se iskreno zahvaljujem svoji prijateljici dr. Ani Spirkoski, dr.med.

Bratrancu Aljoši se iskreno zahvaljujem za pomoč pri izdelavi grafičnih prikazov podatkov v doktorski disertaciji.

Velika zahvala gre tudi mojim dragim bolnikom, ki so mi zaupali in s svojim sodelovanjem omogočili raziskavo.

Iskrena hvala farmacevtski družbi Lek Sandoz, ki je pripravila in zagotovila študijska zdravila – brez njihove pomoči izvedba študije ne bi bila mogoča.

Najboljši prijateljici Barbari hvala za podporo in iskreno prijateljstvo.

Za daleč najpomembnejšo vlogo v mojem življenju se iz vsega srca in z vso ljubeznijo zahvaljujem svoji največji ljubezni, moji družini!

Posebna zahvala gre moji mami Marjani, da sem lahko odraščala v varnosti njene brezpogojne in neskončne ljubezni. S svojo skoraj pravljичno sposobnostjo, da vidi dobro in lepo v vsem, je moja največja vzornica. Hvaležna sem ji, da me je s svojim neizčrpnim optimizmom spodbujala in verjela vame.

Hvala sestri Dženet, teti Gordani, bratu Rijadu in vsem drugim članom moje družine za ljubezen in podporo, ne samo tekom moje poklicne kariere, temveč tekom celega življenja.

Hvaležna sem svojemu možu Denisu, ki me več kot desetletje in pol spodbuja in mi stoji ob strani pri vseh težkih odločitvah, dilemah in notranjih stiskah. Neskončno sem mu hvaležna za razumevanje, pomoč in vsa odrekanja, ki so bila potrebna, da sem lahko sledila svoji drugi ljubezni - medicini. Njegova ljubezen in podpora sta mi dali pogum, da vztrajam, se borim in grem naprej.

Hvala Emirju in Emini, mojima otrokoma, za čarobnost mojega življenja.

Amela