

Czynniki Ryzyka

PTBNM

Nr 2-3/00 (28/29) • ISSN 1232-7808 • PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA BADAŃ NAD MIAŻDŻYCĄ

CARE

VA-HIT

AVERT

Hope

ACADEMIC

LCAS

WOSCOPY

DAIS



4S

GISSI

TREND

ROXIS

FLARE

LIPID

Czy polska nauka musi umrzeć?

Protestujemy przeciwko planowanemu obniżeniu o 20%
nakładów na naukę w budżecie państwa na rok 2001

Tu krótką puentą rzecz
upiększszą, wygłówkowa-
ną kajsi, kejsi: czasy są
wielkie, coraz większe,
ludzie natomiast coraz
mniejsi

Wojciech Młynarski
czerwiec 2000

REDAKTOR NACZELNY
prof. Marek Naruszewicz

RADA REDAKCYJNA

prof. Aldona Dembińska-Kieć
doc. Longina Kłosiewicz-Latoszek
prof. Zdzisława Kornaciewicz-Jach
prof. Michael Aviram
prof. Wojciech Drygas
prof. Mario Mancini
prof. Stefan Rywik
prof. Peter Schwandt
prof. Eugeniusz Szmatloch
prof. Marek Sznajderman
prof. Jan Tatoń

ADRES REDAKCJI

PTBnM
al. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
tel. (0-91) 482-60-74
482-60-75
482-24-31 w 261
fax (0-91) 482-12-51
Sekretarz Redakcji
mgr Kornel Chełstowski

WYDANO NA ZLECENIE PTBnM

Druk:
MB Poligrafia
ul. Dąbrowskiego 38/40
Szczecin

DTP:
VERSO s.c.
al. 3 Maja 1
70-214 Szczecin
tel./fax (091) 488 47 87
e-mail: verso@macsim.com.pl
verso@verso.szczecin.pl

Na okładce:
adres internetowy Międzynarodowego
Towarzystwa Miażdżycowego IAS

Copyright by „Czynniki Ryzyka”
Szczecin 2000

CZYNNIKI RYZYKA

PISMO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA
BADAŃ NAD MIAŻDŻYCĄ

SPIS TREŚCI

List od redaktora	3
ARTYKUŁ REDAKCYJNY	
<i>J. R. Nofer, A. von Eckardstein, B. Kehrel</i> Poza odwrotnym transportem cholesterolu. Pleiotropowe mechanizmy antyaterogenego działania HDL	5
PATOGENEZA MIAŻDŻYCY	
<i>Górski, M. Knapp, W. Musiał</i> Metabolizm substratów energetycznych w mięśniu sercowym. Wpływ niedotlenienia i cukrzycy	18
<i>P. Krzyżak, A. Mamcarz, M. Dłużniewski, M. Kuch, M. Janiszewski</i> Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u pacjentów ze świeżym zawałem serca; test obciążenia glukozą – badanie rutynowe czy uzupełniające? Doniesienie wstępne	24
<i>E. Herdżik, E. Szmatloch</i> Przerost lewej komory serca jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego	30
<i>A. Członkowska, M. Niewada</i> Udar mózgu a choroby serca	35
<i>T. Wesółowska, K. Chełstowski</i> Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny I, genu białka transferującego estry cholesterolu i genu reduktazy metylenotetrahydrofolianu a parametry lipidowe i prozakrzepowe w rodzinach obciążonych chorobą niedokrwinną serca	43
<i>K. Pałgan</i> Znaczenie genisteiny w rozwoju niektórych nowotworów	53
LECZENIE	
<i>K. J. Filipiak, A. Członkowski</i> Współczesne kierunki farmakoterapii miażdżycy	58
<i>Z. Kornaciewicz-Jach</i> Leczenie skojarzone: postęp? skutek niewiedzy? niewykorzystane szanse? – spojrzenie klinicysty	72
<i>A. Januszewicz</i> Miejsce inhibitorów konwertazy w terapii nadciśnienia tętniczego w świetle nowych badań klinicznych	77
PSYCHOSPÓŁECZNE CZYNNIKI CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA	
<i>W. Nowakowski</i> Wykształcenie – najsilniejszy determinant czynników ryzyka w chorobach serca (na przykładzie byłego województwa wrocławskiego i toruńskiego)	84
PROGRAMY PROFILAKTYKI	
<i>K. Mazurek</i> Założenia programowe promocji zdrowia i profilaktyki chorób układu krążenia wojskowego personelu lotniczego	90
KRONIKA	
Czynny udział polskich naukowców w XII th International Symposium on Atherosclerosis Stockholm, 25 – 29 czerwca 2000	96

Rada redakcyjna



prof. dr hab.
Marek Naruszewicz
Szczecin
Redaktor naczelny



prof. dr hab. med.
Aldona Dembińska-Kieć
Kraków



doc. dr hab. med.
Longina Klośiewicz-Latośzek
Warszawa



prof.
Michael Aviram
Izrael



prof. dr hab. med.
Zdzisława Kornacewicz-Jach
Szczecin



prof. dr hab. med.
Stefan Rywik
Warszawa



prof.
Mario Mancini
Włochy



prof. dr hab. med.
Eugeniusz Szmatloch
Szczecin



prof. dr hab. med.
Marek Sznajderman
Warszawa



prof.
Peter Schwandt
Niemcy



prof. dr hab. med.
Jan Tatoń
Warszawa



prof. dr hab. med.
Wojciech Drygas
Łódź

Od Redaktora

Szanowni Czytelnicy,

W czerwcu bieżącego roku odbyło się w Sztokholmie kolejne, XII Międzynarodowe Sympozjum Miażdżycowe. Zaprezentowano tam ponad 1200 prac, w tym 26 z naszego Kraju. Każdą z tych prac oceniało 8 recenzentów, tak więc wybrano to, co aktualnie przedstawia wysoką wartość naukową. Do konkursu na najlepszą pracę prezentowaną przez naukowca do 40. roku życia zgłoszono 350 komunikatów z 27 państw, wśród których znalazła się tylko jedna polska praca!

Ten fakt obrazuje groźną sytuację panującą od kilku lat w naszej nauce, a można ją krótko scharakteryzować słowami „luka pokoleniowa”. Jest to konsekwencja stale obniżających się nakładów na badania oraz błędnej „polityki” przyznawania grantów przez KBN. Powinny być bowiem, moim zdaniem, preferowane badania podstawowe, a 50% grantów przyznawać należy ludziom, którzy nie przekroczyli 40 lat. Tylko taki system może zagwarantować w miarę harmonijny rozwój młodej kadry i powstrzymać próby likwidacji przewodu habilitacyjnego oraz stopnia naukowego profesora. Należy także bardziej konsekwentnie rozliczać kadrę naukową z przyznawanych grantów, tj. ograniczyć możliwość rozpatrywania kolejnych projektów badawczych, jeśli poprzedni grant nie przyniósł publikacji w dobrze notowanych czasopiśmie międzynarodowych. Czas także aby zacząć różnicować w sposób znaczący pensje pracowników nauki, w zależności od konkretnych wyników w pracy badawczej i dydaktycznej.

Ponownie przychodzi mi powrócić, niestety, do sprawy stosowania leków hipolipemicznych w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób układu krążenia. Stosowane ostatnio przez niektóre Kasy Chorych próby wprowadzenia ograniczeń w przepisywaniu oryginalnych leków na rzecz ich tańszych zamienników świadczą o braku wiedzy ekonomicznej oraz często – medycznej – u ludzi podejmujących takie kontrowersyjne decyzje. Po pierwsze, dopłaty z budżetu państwa do leków oryginalnych oraz tzw. leków generycznych są w wielu przypadkach zbliżone. Po drugie, wielokrotnie leki generyczne, poza badaniami biodostępności, nie posiadają żadnych wiarygodnych badań klinicznych. Po trzecie, leki kardiologiczne, które są podawane pacjentom na ogół przez całe ich pozostałe życie, muszą zapewnić odpowiedni komfort ich stosowania, tj. dużą efektywność terapeutyczną przy minimalnej ilości efektów ubocznych, czego nie zawsze gwarantują leki generyczne produkowane przy użyciu możliwie najtańszych metod. Należy tu dodać, że obserwowany na świecie stały wzrost ilości przepisywanych leków, także w naszym kraju, jest prostym następstwem starzenia się społeczeństw oraz braku szeroko zakrojonych programów profilaktycznych opartych na zmianie stylu życia. Wychodząc naprzeciw tej narastającej potrzebie, jakim powinien być rozwój medycyny zapobiegawczej, PTBnM oraz Rada Promocji Zdrowego Żywienia powołała Instytut Diety Śródziemnomorskiej i Żywienia Funkcjonalnego, instytucję „pro publico bono”, która ma popularyzować nefarmakologiczne metody zapobiegania i leczenia metabolicznych chorób cywilizacyjnych, zwiększających ryzyko chorób układu krążenia i nowotworów.

W Radzie Naukowej Instytutu zasiadają wybitni przedstawiciele polskiej medycyny, a szczegółowy program naszych badań zostanie przedstawiony na pierwszej Konferencji Naukowej Instytutu, która odbędzie się 25 listopada tego roku w Warszawie.

W podsumowaniu chciałbym zaproponować wszystkim medycznym Towarzystwom Naukowym powołanie wspólnego komitetu, który koordynowałby wszelkie działania profilaktyczne w Polsce. Działając razem będzie nam łatwiej pozyskiwać fundusze, a także w sposób bardziej zdecydowany wpływać na politykę prozdrowotną ludzi bezpośrednio za nią odpowiedzialnych, pracujących w Sejmie, Senacie i Rządzie.

Z wyrazami szacunku
Marek Naruszewicz

Warunki publikacji w „Czynnikach Ryzyka”:

- 1) „Czynnikami Ryzyka” zamieszczają prace pogładowe, oryginalne, kazuistyczne i inne dotyczące szeroko rozumianej problematyki patogenezы miazdzycy, jej leczenia, epidemiologii, profilaktyki, roli zywienia, itp.
- 2) Nadesłanie pracy jest równoznaczne z oświadczeniem, że wszyscy autorzy wyrażają zgodę na jej opublikowanie w nadesłanej formie oraz że praca nie została nigdzie opublikowana ani złożona do druku w innym czasopiśmie (może być prezentowana na zjazdach)
- 3) Zalecana forma nadsyłania prac:
 - objętość pracy do 20 stron znormalizowanego maszynopisu A4;
 - redakcja dopuszcza podział publikacji na części, po uzgodnieniu z autorem;
 - prosimy nadsyłać dwa egzemplarze pracy (wydruk) i tę samą zawartość na dyskietce w edytorze Microsoft Word lub jako plik tekstowy;
 - ryciny, na oddzielnych kartkach, nie muszą być powtórzone na dyskietce; w uzasadnionych przypadkach zakładamy możliwość druku rycin kolorowych (zablokowanych);
 - do pracy należy dołączyć jej streszczenie po polsku i w języku angielskim;
 - w przypadku dwóch autorów publikujemy fotografie obu, w pozostałych przypadkach tylko pierwszego;
 - prosimy podać stopnie (tytuły) naukowe autorów;
 - redakcja informuje o wstępnym zakwalifikowaniu pracy, a później o wynikach recenzji i przybliżonym terminie publikacji.
- 4) Redakcja zastrzega sobie prawo do poprawek stylistycznych bez porozumienia z autorem
- 5) W przypadku nie przyjęcia pracy do druku redakcja zwraca jeden jej egzemplarz

Adres redakcji „Czynników Ryzyka”:

Zakład Biochemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej
Pomorskiej Akademii Medycznej
Al. Powstańców Wlkp.72
70-111 Szczecin
tel. (091) 482-60-74(75)
fax (091) 482-12-51

Przypominamy członkom Polskiego Towarzystwa Badań nad Miazdżycą, że składka członkowska w bieżącym roku wynosi 35 zł.



dr med. J. R. Nofer^{1, 2/}, dr hab. med. A. von Eckardstein^{1, 2/}, dr hab. med. B. Kehrel^{3/}

Poza odwrotnym transportem cholesterolu. Plejotropowe mechanizmy antyaterogennego działania HDL

Czym jest HDL?

Lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL) stanowią frakcję lipoprotein surowicy, której cząsteczki charakteryzują się podobną gęstością (<1,063 g/ml) oraz niewielkimi rozmiarami (średnica ca 5 – 17 nm). Jakościowe i ilościowe różnice w zawartości lipidów, białek oraz enzymów prowadzą do zróżnicowania cząsteczek HDL pod względem kształtu, gęstości, płynności, ładunku oraz antygenowości. Najczęściej stosowana metoda rozdzielania lipoprotein - ultrawirowanie ipzopykniczne - różnicuje dwie podstawowe frakcje HDL, a mianowicie HDL₂ (d = 1,063 – 1,125 g/ml) oraz HDL₃ (d = 1,125 – 1,250 g/ml). Większość cząsteczek HDL ma strukturę globularną. W zewnętrznej części lipoproteiny zlokalizowane są bardziej polarne lipidy, fosfolipidy oraz cholesterol niezestryfikowany. Białka związane z HDL umiejscowione są również w ich zewnętrznej warstwie. Podstawowym białkiem HDL jest apolipoproteina A-I. W mniejszych ilościach obecne są apo A-II, apo A-IV, apo C-III, apo E i apo J. Szereg innych białek zlokalizowanych w obrębie HDL ma charakter enzymów. Zaliczamy do nich acetylotransferazę lecytyna-cholesterol (LCAT), hydrolazę acetylo-PAF oraz paroksonazę. Apolarne składniki HDL zlokalizowane są w centrum cząsteczki. Występują tu głównie trójglicerydy oraz cholesterol zestryfikowany. Nowo zsintetyzowane cząsteczki HDL nie posiadają apolarnego centrum i z tego względu przyjmują strukturę dys-

koidalną. Podobną strukturę posiadają cząsteczki tzw. zrekonstruowanego HDL (rHDL), tj. cząsteczki wytworzone z fosfolipidów (najczęściej fosfatydylocholiny) oraz apolipoprotein (najczęściej apo A-I). Zrekonstruowane HDL używane jest często w badaniach *in vitro* jako prosty i zdefiniowany model HDL.

HDL ma działanie antyaterogenne

Odwrotna zależność pomiędzy poziomem cholesterolu HDL a zapadalnością na chorobę wieńcową została potwierdzona w szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych. W amerykańskim studium Framingham wysoki poziom cholesterolu HDL obniżał ryzyko choroby wieńcowej dla każdego przedziału stężenia cholesterolu LDL (Gordon i wsp., 1977; 1981; Stokes i wsp., 1987; Gordon i Rifkin, 1989). Nawet przy względnie niskim poziomie cholesterolu LDL (<100 mg/dl) obniżenie poziomu cholesterolu HDL poniżej 25 mg/dl powodowało trzykrotny wzrost ryzyka zachorowania na chorobę wieńcową. Stosując wielowymiarową analizę wariancji w badaniach tych wykazano, iż jedynie cholesterol całkowity i cholesterol HDL stanowią niezależne czynniki ryzyka miażdżycy. Do podobnych wyników doszli autorzy europejskiego studium PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study) (Assmann i Schulte, 1992; Assmann i wsp., 1996). Analizując zebrane

w ciągu 10 lat dane blisko 5 tys. uczestniczących w badaniach mężczyzn stwierdzili oni, iż zwiększone ryzyko zgonu w następstwie choroby wieńcowej związane było z niskim poziomem cholesterolu HDL (<0,9 mmol/l), niezależnie od stężenia cholesterolu całkowitego. Rozszerzenie tych badań o dalsze 4 tys. pacjentów oraz zastosowanie algorytmu sieci neuronowych pozwoliło wykazać, iż poziom HDL-cholesterolu jest najbardziej czułym i jedynym niezależnym predyktorem wystąpienia choroby wieńcowej serca. Kilka innych, na mniejszą skalę zakrojonych badań prospektywnych potwierdziło silną bądź słabą odwrotną zależność pomiędzy poziomem HDL-cholesterolu w surowicy a zapadalnością na chorobę wieńcową (Salonen i wsp., 1987; Gordon i wsp., 1989; Keys, 1989; Genest i wsp., 1992; Bass i wsp., 1993; Gaziano i wsp. 1997). Zależność taka nie wykazana została jak dotąd tylko w dwu studiach prospektywnych.

Badania epidemiologiczne znalazły potwierdzenie w szeregu badań klinicznych. Pearson i wsp. wykazali odwrotną zależność pomiędzy poziomem HDL-cholesterolu a stwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową, której nasilenie określano liczbą zmienionych miażdżycowo naczyń wieńcowych (Pearson i wsp., 1979). W trwającym ponad 13 lat badaniu pacjentów ze zdiagnozowaną koronarograficznie chorobą wieńcową i normalnym poziomem cholesterolu całkowitego Miller i wsp. stwierdzili nasilenie się choroby u 75% osobników z niskim poziomem HDL-cholesterolu i u 43% pacjentów z wysokim poziomem cholesterolu (Miller i wsp., 1992). Również szereg badań nad występowaniem restenozy u pacjentów po PTCA potwierdza znaczenie HDL w zapobieganiu miażdżycy. Shah i Amin wykazali korelację pomiędzy niskim poziomem HDL-cholesterolu a ryzykiem i okresem wystąpienia restenozy (Shah i Amin, 1992). W badaniu tym restenozę stwierdzono u 64% pacjentów ze stężeniem HDL-cholesterolu poniżej 40 mg/dl, lecz tylko u 17% pacjentów z HDL-cholesterolem powyżej tego poziomu. W innym badaniu Dzavik i wsp. stwierdzili zależność pomiędzy stężeniem HDL-cholesterolu a stopniem zwężenia naczyń wieńcowych (Dzavik i wsp. 1995). Podobna zależność obserwowana była przez Rotha i wsp. (1994) oraz przez Johanssona i wsp. (1991) u mężczyzn, chociaż nie u kobiet.

Niektóre badania interwencyjne również sugerują antyaterogenne działanie HDL. Na przykład, podniesienie się poziomu HDL-cholesterolu o ok. 30% w następstwie podawania kwasu nikotynowego związane było z obniżeniem się śmiertelności w wyniku choroby wieńcowej (Canner i wsp., 1986). Również w trzech innych badaniach z zastoso-

waniem cholestyraminy, gemfibrosilu lub bezafibratu, zwiększeniu się poziomu HDL-cholesterolu towarzyszyło zmniejszone występowanie choroby wieńcowej (Frick i wsp., 1987; Gordon i Rifkind, 1989; Goldbourt i wsp., 1993). Należy jednak pamiętać, iż interpretacja interwencji klinicznych zmierzających do podniesienia poziomu cholesterolu HDL utrudniona jest przez fakt, iż prowadzą one zazwyczaj do zmian innych czynników mających znaczenie dla powstawania i progresji miażdżycy.

Badania *in vivo* dostarczają kolejnych dowodów potwierdzających antyaterogenne działanie HDL. Infuzja HDL lub apo A-I u królików na diecie bogatocholesterolowej zapobiega powstawaniu złogów cholesterolu w ścianie naczyń, a nawet prowadzi do zmniejszania się uprzednio powstałych zmian (Badimon i wsp., 1990; Miyazaki i wsp., 1995). Nadekspresja apo A-I u myszy zapobiega indukowanemu dietą bogatocholesterolową tworzeniu się ognisk miażdżycowych (Rubin i wsp., 1991). Podobne obserwacje poczyniono u królików nadekspresyjujących apo A-I (Duverger i wsp., 1996). Nowsze badania wykazały, iż ekspresja ludzkiej apo A-I zapobiega zmianom miażdżycowym u zwierząt, w których zmiany te uwarunkowane są genetycznie i powstają spontanicznie (np. myszy niewytwarzające apo E) (Plump i wsp., 1994; Paszty i wsp., 1994). Również obserwacje poczynione u ludzi z mutacjami apo A-I sugerują przeciwmiażdżycowe działanie HDL. Obniżenie poziomu HDL-cholesterolu, z towarzyszącym mu wzrostem ryzyka wystąpienia zmian miażdżycowych, obserwowano dla szeregu wariantów apo A-I, jak również u homozygot z defektem klasteru apo A-I/apo C-III/apo A-IV (Breslow, 1996). Należy jednak zauważyć, iż szereg defektów apo A-I, prowadzących do hipolipoproteinemii, niezwiązanych jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej.

Większość autorów wiąże antyaterogenne działanie HDL ze zdolnością tej lipoproteiny do transportu cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby. Proces ten, tzw. odwrotny transport cholesterolu, nie został jednak jednoznacznie udokumentowany w badaniach *in vivo*. Należy przyjąć, iż przeciwmiażdżycowe działanie HDL ma charakter plejotropowy - szereg procesów fizjologicznych mających związek z patogenezą miażdżycy ulega modulacji w obecności tej lipoproteiny. Odwrotny transport cholesterolu był przedmiotem licznych prac poglądowych. Niniejszy artykuł poświęcony jest niezależnym od odwrotnego transportu cholesterolu mechanizmom antyaterogennego działania HDL.

HDL wywiera ochronny wpływ na komórki śródbłonka

Śródbłonek naczyń jest aktywnym organem, wydzielającym szereg czynników humoralnych regulujących skurcz i rozkurcz naczyń, aktywację płytek krwi, koagulację i fibrylizację, jak również proliferację i różnicowanie mięśni gładkich. Produkcja tlenu azotu (NO), związku indukującego wazorelaksację, hamującego adhezję i agregację trombocytów, hamującego progresję cyklu komórkowego oraz obniżającego adhezję i migrację leukocytów do ściany naczyń, stanowi integrującą część odpowiedzi śródbłonka na bodziec fizjologiczny (Moncada i Higgs, 1995; Maxwell i Cooke, 1999). Zaburzenia funkcji śródbłonka nasilają wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, hamują fibrylizację, sprzyjają rekrutacji makrofagów do ściany naczyń i zmniejszają działanie czynników rozszerzających naczynia (Toborek i Kaiser, 1999; Biegelsen i Loscalzo, 1999). Dysfunkcja endotelium (endothelial dysfunction) jest jednym z pierwszych zjawisk obserwowanych w rozwoju miażdżycy (Vanhoutte, 1997; Shimokawa i Vanhoutte, 1997; Shimokawa, 1999). Zależne od prawidłowej funkcji śródbłonka rozszerzenie naczyń pod wpływem związków indukujących wytwarzanie tlenu azotu, takich jak acetylocholina, serotonina, histamina, czy bradykinina, zaburzone jest u zwierząt z hipercholesterolemią wywołaną dietą bogatocholesterolową (Vanhoutte, 1997). Zaburzenie zależnej od endotelium wazorelaksacji stwierdzone także zostało w obrębie zmienionych miażdżycowo odcinków naczyń wieńcowych przeszczepionych serc (Ludmer i wsp., 1986), jak również *in vivo* u ludzi z hipercholesterolemią i miażdżycą (Hodgson i Marshall, 1989; Verns i wsp., 1989; Golio i wsp., 1991; McFadden i wsp., 1991; Anderson et al., 1995). Zarówno zmiany czynnościowe jak i morfologiczne śródbłonka (wydłużenie komórek i zmiana ich orientacji) obserwowane są już we wczesnych stadiach miażdżycy, przebiegających bez akumulacji lipidów w przyścianach (Taylor i wsp., 1989). Obserwowane są one również u pacjentów, u których stwierdzono występowanie czynników ryzyka choroby wieńcowej, takich jak nadciśnienie, cukrzyca typu II i otyłość (McVeigh i wsp., 1992; Panza i wsp., 1993; Steinberg i wsp., 1996). Terapia obniżająca poziom cholesterolu zmniejsza dysfunkcję śródbłonka (Anderson i wsp., 1995; Treasure i wsp., 1995). Sattar i wsp. i Toikka i wsp. sugerują, iż dysfunkcja śródbłonka związana jest z występowaniem typowego profilu lipoprotein, charakteryzującego się podwyższeniem stężenia LDL i lipoprotein bogatych w trójglicerydy (VLDL, remnanty VLDL i chylomikronów) oraz z obniżeniem stężenia HDL (Satter

i wsp., 1998; Toikka i wsp., 1999). Zwiększony poziom LDL w ścianie naczyń, w połączeniu ze wzmożoną syntezą wolnych rodników przez komórki śródbłonka, prowadzi do wytworzenia znacznych ilości oksydowanego LDL (OX-LDL), który hamuje syntezę tlenu azotu i indukuje dysfunkcję endotelium (Chin i wsp., 1992). Również zwiększenie poziomu trójglicerydów nasila stres oksydacyjny i zaburza prawidłowe funkcjonowanie śródbłonka (Hiramatsu, 1988; Pronai i wsp., 1991; Henning i wsp., 1992). Z drugiej strony związki o działaniu antyoksydacyjnym (witamina E, witamina C, probukol) zapobiegają dysfunkcji endotelium (Keaney i wsp., 1993; Anderson et al., 1995). Szereg badań *in vitro* wykazało, iż HDL zapobiega wywoływanemu przez OX-LDL zahamowaniu zależnej od endotelium wazorelaksacji. Matsuda i wsp. wykazali, iż stymulowane przez acetylocholinę rozszerzenie naczyń zahamowane przez OX-LDL odwrócone zostaje w obecności HDL (Matsuda i wsp., 1993). HDL hamuje również znoszący wazorelaksację efekt lizofosfatydylocholiny – jednego z głównych produktów oksydacji LDL. Podobny efekt działania HDL obserwowany był przez Galle i wsp., przy czym autorzy ci zaobserwowali zahamowanie przez HDL infiltracji OX-LDL do ściany naczyń (Galle i wsp., 1994). Ota i wsp. udokumentowali, iż obok natywnego HDL również cząsteczki rekostytuowanego HDL, złożone z apo A-I oraz fosfatydylocholiny, są w stanie zapobiegać indukowanej OX-LDL i lizofosfatydylocholiną dysfunkcji śródbłonka (Ota i wsp., 1997). W badaniach *in vivo* Kuhn i wsp. oraz Zeiher i wsp. wykazali odwrotną korelację pomiędzy stężeniem HDL w surowicy a wazorelaksacją indukowaną przez podanie acetylocholiny bezpośrednio do naczyń wieńcowych (Kuhn i wsp., 1991; Zeiher i wsp., 1994).

Uszkodzenie komórek śródbłonka, do którego dochodzi w dalszych fazach rozwoju miażdżycy, prowadzi do odstonięcia trombo-gennej powierzchni ściany naczyń, odkładania się płytek krwi, patologicznego rozrostu mięśni gładkich, rekrutacji leukocytów oraz innych procesów odgrywających istotną rolę w procesie powstawania blaszki miażdżycowej. Z tego względu zachowanie ciągłości śródbłonka ma pierwszoplanowe znaczenie w zapobieganiu rozwojowi miażdżycy. Wykazano, iż HDL podtrzymuje proliferację komórek endotelium utrzymywanych w medium niezawierającym surowicy (Tamagaki i wsp., 1995). Mitogenne działanie HDL związane jest z aktywacją fosfolipazy C, specyficznej dla fosfatydyloinozytolu, do której dochodzi pod wpływem tej lipoproteiny. Aktywacja PI-PLC prowadzi do uwalniania wapnia wewnątrzkomórkowego, aktywacji kinazy proteinowej C oraz ak-

tywacji anyporitu sodowo-protonowego. Podobne do HDL działanie wykazuje szereg indukujących proliferację komórek czynników wzrostowych, takich jak FGF, PDGF lub bombesyna. Tamagaki i wsp. wykazali, iż inhibicja anyporitu sodowo-protonowego przy użyciu amiloridu znosi mitogenne działanie HDL.

Obok działania promującego wzrost komórek śródbłonka, HDL wydaje się również zapobiegać ich obumieraniu. Suc i wsp. wykazali, iż zarówno HDL jak i izolowana apoproteina A-I znoszą cytotoksyczny efekt oksydowanego LDL (Suc i wsp., 1997). Ochronne działanie HDL niezwiązane było z wzajemną interakcją obu lipoprotein, jak również z antyoksydacyjnym efektem przypisywanym cząsteczce HDL. Najbardziej efektywne zahamowanie procesu obumierania śródbłonka przez HDL obserwowane było w następstwie długotrwałej inkubacji (ok. 24 h). Inhibitory syntezy białek znosiły ochronne działanie tej lipoproteiny. Wydaje się zatem, iż osłabienie cytotoksycznego działania oksydowanego LDL w obecności HDL lub apo A-I związane jest z indukcją ekspresji, jak dotąd niezidentyfikowanych, czynników zapobiegających śmierci komórek. Wykazano również, iż HDL przeciwdziała nekrozie endotelium indukowanej przez remnanty lipoprotein bogatych w trójglicerydy (Spiedel i wsp., 1990). W badaniach własnych potwierdziliśmy, iż HDL hamuje apoptozę endotelium (Nofer i wsp., niepublikowane). W przeciwieństwie do zahamowania obumierania komórek, wywołanego oksydowanym LDL, zahamowanie apoptozy w obecności HDL obserwowane było już po ok. 3 h. Efekt ten nie zależał od syntezy białek *de novo* i nie zachodził pod wpływem izolowanej apo A-I. Wydaje się zatem, iż zahamowanie apoptozy komórek śródbłonka w obecności HDL związane jest z kilkoma niezależnymi od siebie mechanizmami.

Dodatkowy mechanizm chroniący komórki śródbłonka przed uszkodzeniem i wynikającą stąd nekrozą związany jest ze zdolnością HDL do hamowania aktywacji układu dopełniacza. Rosenfeld i wsp. oraz Packman i wsp. wykazali, iż HDL hamuje związaną z aktywacją dopełniacza lizę komórek (Rosenfeld i wsp., 1983; Packman i wsp., 1985). Działanie to zależy od obecności apoprotein, przede wszystkim apo A-I. Dalsze badania wykazały, iż w obecności aktywowanego dopełniacza zarówno HDL jak i apo A-I oraz apo A-II wiązane są na powierzchni komórek śródbłonka (Hamilton i Sims, 1991). Co więcej, HDL i apo A-I wiążą podjednostkę C9 dopełniacza i hamują powstawanie kompleksu C5a-C9 (Hamilton i wsp., 1993). Wdaje się, iż na tej drodze HDL jest w stanie zapobiegać uszkodzeniu komórek śródbłonka związanym z aktywacją dopełnia-

cza. Dodatkowo Vakeva i wsp. wykazali, iż HDL jest nośnikiem niewielkich ilości protektyny (CD95), glikoproteiny hamującej cytolytyczne działanie komplementu (Vakeva i wsp., 1994). Hamujące działanie HDL na aktywację dopełniacza nabiera szczególnego znaczenia w świetle ostatnich badań wskazujących na rolę odgrywaną przez dopełniacz w powstawaniu miażdżycy. Schmiedt i wsp. wykazali, iż kompletny brak podjednostki C6 dopełniacza u zwierząt transgenicznych chroni przed rozwojem miażdżycy indukowanej dietą bogatą w cholesterolową (Schmiedt i wsp., 1998).

HDL moduluje funkcje wydzielnicze śródbłonka

Obok działania stymulującego wzrost i hamującego zarówno apoptozę jak i nekrozę komórek śródbłonka, HDL moduluje produkcję niektórych wazoaktywnych czynników wydzielanych przez te komórki. Prostacyklina (PGI₂), podstawowy produkt cyklooksigenazy w komórkach śródbłonka, ma silne działanie wazorelaksacyjne, hamuje aktywację płytek krwi, a także zmniejsza uwalnianie czynników stymulujących proliferację mięśniówki gładkiej, takich jak FGE i EGF (Vane i Botting, 1995). W szeregu badań wykazano, iż HDL w stężeniu zbliżonym do fizjologicznego stymuluje produkcję PGI₂ (Beitz et al., 1980; 1981; 1994; Fleisher i wsp., 1982). Wydaje się, iż stymulujący efekt HDL zależy od dwu czynników. Z jednej strony indukcja syntezy PGI₂ zależy od zawartości w HDL kwasu arachidonowego, będącego substratem dla syntezy eikozanoidów (Myers i wsp., 1996). HDL działałoby tutaj jako czynnik dostarczający substratu do produkcji aktywnego związku. Z drugiej strony Cockerill i wsp. wykazali, iż HDL indukuje syntezę cyklooksigenazy-2 (COX-2), kluczowego enzymu dla syntezy prostanoidów w komórkach śródbłonka (Cockerill, 1998). Indukcja ekspresji COX-2 pod wpływem HDL obserwowana była również w komórkach mięśni gładkich (Vinals i wsp., 1999). HDL potęguje również ekspresję COX-2 indukowaną przez cytokiny, takie jak IL-1 i TNF- α , i nasila przez to syntezę 6-oxo-PGF_{1 α} . Efekt ten występował także, gdy zamiast HDL użyto cząsteczek rekostytuowanego HDL. Co więcej, HDL moduluje profil syntetyzowanych prostanoidów. Jambou i wsp. wykazali, iż inkubacja endotelium z HDL prowadzi nie tylko do zwiększenia się syntezy PGI₂, ale również do nasilenia syntezy prostaglandyny E (Jambou i wsp., 1993). Zwiększenie syntezy PGE w obecności HDL₃ i HDL₂ odnotowane zostało również przez Oravca i wsp (1998). Oprócz indukcji PGI₂, HDL wy-

daje się być również czynnikiem ochraniającym PGI₂ przed degradacją i zwiększającym *in vivo* jej okres biologicznego półtrwania (Aoyama et al., 1990). To działanie HDL zależne jest wyłącznie od apo A-I i daje się zaobserwować w obecności liposomów zawierających tę apoproteinę (Yui i wsp., 1988). Oksydacja HDL pod wpływem jonów metali ciężkich lub w obecności enzymów produkujących rodniki ponadtlenkowe prowadzi do sulfoksydacji metioniny w cząsteczce apo A-I, i w ten sposób znosi protekcyjne działanie HDL wobec PGI₂.

Endotelina-1 (ET-1) jest kolejnym związkiem, którego synteza modulowana jest przez HDL (Ong i wsp., 1994). Hu i wsp. wykazali, iż inkubacja komórek śródbłonna w obecności subfizjologicznych stężeń natywnego HDL zwiększa dwukrotnie produkcję ET-1 przez te komórki (Hu i wsp., 1994). Stymulujący efekt tej lipoproteiny miał charakter posttranslacyjny, ponieważ HDL nie miał wpływu na poziom mRNA dla endoteliny. Indukcja produkcji ET-1 przez HDL hamowana była w obecności staurosporiny i innych inhibitorów PKC, co sugeruje, iż kinaza ta pośredniczy w działaniu HDL. Wydaje się, iż w przeciwieństwie do PGI₂, stymulujące syntezę endoteliny działanie HDL nie zależy od obecności apo A-I. Istotnie, subfrakcje HDL zawierające różne ilości apo A-I stymulowały syntezę apo A-I w podobnym zakresie. Co więcej, również lipoproteiny niezawierające apo A-I (VLDL, oksydowany LDL) indukowały syntezę ET-1 w komórkach endotelium (Horio i wsp., 1993). Ponieważ niektóre produkty oksydacji lipidów, jak np. hydroperoksydy cholesterolu lub lizofosfatylocholina mogą ulegać translokacji z LDL do HDL (Bowry i wsp., 1992; Sakai i wsp., 1996), nie można wykluczyć, iż stymulujące syntezę ET-1 działanie HDL zależy od komponenty lipidowej.

HDL moduluje również syntezę peptydu natriuretycznego typu C (CNP), związku o działaniu rozszerzającym naczynia, hamującym proliferację mięśniówki gładkiej i hamującym wydzielanie endoteliny (Sugiyama i wsp., 1995). Sugiyama i wsp. wykazali, iż supresja syntezы CNP w obecności oksydowanego LDL znoszona jest przez HDL.

HDL hamuje adhezję i aktywację leukocytów

Adhezja leukocytów na powierzchni komórek śródbłonna oraz interakcja leukocytów z komórkami mięśniówki gładkiej odgrywają pierwszorzędną rolę w inicjacji tworzenia się blaszki miażdżycowej. Interakcja monocytów z komórkami śródbłonna przebiega za pośrednictwem znajdujących się na powierzchni komórek – białek, przede wszystkim VCAM-1,

ICAM-1 oraz selektyny E. VCAM-1 i ICAM-1 należą do nadrodziny białek zbliżonych do immunoglobulin. Są one odpowiedzialne za adhezję odpowiednio mononuklearnych leukocytów oraz monocytów i limfocytów (Wang i Springer, 1998). Selektyna E zaliczana jest do rodziny selektyn. Bierze ona udział w adhezji leukocytów i monocytów poprzez „wychwytywanie” tych komórek z krwioobiegu i umożliwienie ich „toczenia się” po powierzchni śródbłonna limfocytów (Gonzalez-Amaro i Sanchez-Madrid, 1999). Wszystkie trzy białka ulegają szczególnie nasilonej ekspresji w obrębie blaszki miażdżycowej (Poston i wsp., 1992; van der Wal i wsp., 1992; O'Brien i wsp., 1993; Printevesa i wsp., 1999). Cybulski i Gimbrone pierwsi wykazali, iż u zwierząt z hipercholesterolemią, wywołaną dietą bogatocholesterolową bądź wrodzonym defektem receptora LDL, dochodzi do gwałtownej syntezy VCAM-1 (Cybulski i Gimbrone, 1991). Indukcja VCAM-1 przez cholesterol jest jednym z pierwszych zjawisk obserwowanych u tych zwierząt i poprzedza migrację monocytów do ściany naczyń (Li i wsp., 1993). Ekspresja VCAM-1 indukowana jest przez lizofosfatylocholinę, związek występujący w oksydowanym LDL, jak również przez produkty lipolizy lipoprotein bogatych w trójglicerydy (VLDL) (Kume i wsp., 1992; Saxena i wsp., 1992). Ekspresję VCAM-1 powodują również cytokiny, jak np. TNF- α , czy interleukina 1 (IL-1). Zależna jest ona od wewnątrzkomórkowej syntezy wolnych rodników oraz od aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B.

Wykazano, iż HDL hamuje interakcję monocytów z komórkami w mieszanym kulturach śródbłonna i mięśniówki gładkiej, jak również wywoływaną przez oksydowany LDL adhezję monocytów na powierzchni endotelium (Navab i wsp., 1991). Nowsze badania wykazały, iż indukowana przez cytokiny ekspresja VCAM-1, ICAM-1 i selektyny E ulega zahamowaniu w obecności HDL (Cockerill i wsp., 1995; Barter, 1997). Największe nasilenie hamowania ekspresji tych białek obserwowane było dla stężenia HDL ok. 1 g/l, a zatem zbliżonego do fizjologicznego. Również cząsteczki rekostytuowanego HDL, złożone z apo A-I oraz fosfatylocholinę, są w stanie hamować ekspresję VCAM-1 na powierzchni śródbłonna (Calabresi i wsp., 1997; Ashby i wsp., 1998). Brak hamującego efektu obserwowano natomiast w przypadku wolnych apoprotein A-I i A-II. Hamujące działanie HDL utrzymuje się również po usunięciu tych lipoprotein z komórek śródbłonna, dlatego wydaje się, iż nie jest ono związane z lokalnym zmianami wolnych rodników przez antyoksydanty zawarte w HDL. Jest również mało prawdopodobne, iż hamujące ekspresję

VCAM-1 i selektyny E działanie HDL związane jest z modulującym efektem tych lipoprotein na funkcję czynnika transkrypcji NF- κ B. Cockerill i wsp. nie odnotowali hamującego wpływu HDL na translokację NF- κ B do jądra komórkowego, wiązanie do specyficznych dla tego czynnika transkrypcyjnego sekwencji DNA lub na kinetykę degradacji i resyntezy NF- κ B (Cockerill, 1999). HDL nie zmieniał również wywoływanej przez TNF- α ekspresji genu reporterowego regulowanej przez promotor selektyny E, w którym znajdują się domeny wiążące NF- κ B. Xia i wsp. wykazali, iż HDL hamuje, stymulowaną przez TNF- α , aktywację kinazy sfingozynowej, i przez to tworzenie fosforanu sfingozyny (S-1-P) – związku indukującego ekspresję E-selektyny na powierzchni śródbłonka (Xia i wsp., 1999). Co więcej, autorzy ci zaobserwowali korelację liniową pomiędzy zahamowaniem ekspresji E-selektyny przez HDL a zahamowaniem aktywności kinazy sfingozynowej w obecności tej lipoproteiny. Podobne do HDL działanie wykazywały również cząsteczki rekonstruowanego HDL, lecz nie wolna apo A-I. Wydaje się zatem, iż hamujące ekspresję białek adhezyjnych działanie HDL zależne jest od modulującego efektu tej lipoproteiny na przemianę sfingomieliny i jej metabolitów.

Oprócz VCAM-1, ICAM-1 oraz selektyny, w adhezji leukocytów do endotelium pośredniczyć może również fibrynogen. Przyjmuje się, iż fibrynogen jest w stanie tworzyć mostki pomiędzy wiążącymi go integrynami α _M β ₂ i α _V β ₃, które zlokalizowane są na powierzchni interakujących komórek (Altieri i wsp., 1995). Wykazano, iż HDL hamują zależną od receptora fibrynogenu adhezję neutrofilów do endotelium (Moudry i wsp., 1997). HDL hamuje także stymulowane przez ADP wiązanie fibrynogenu na powierzchni monocytów, podczas gdy wiązanie fibrynogenu pod wpływem cytochalazyny – substancji zaburzającej strukturę cytoszkieletu – nie jest obniżone w obecności HDL (Nofer i wsp., 2000). Wydaje się zatem, iż hamujące wiązanie fibrynogenu działanie HDL nie jest związane z bezpośrednią kompetycją o miejsce wiązania w obrębie CD11b/18, lecz z modulowaną przez tę lipoproteinę indukowaną przez ADP transdukcją sygnału.

HDL moduluje procesy koagulacji i fibrynolizy

Badania epidemiologiczne wskazują na związek pomiędzy procesami krzepnięcia i fibrynolizy a występowaniem choroby niedokrwiennej serca. W Northwick Park Heart Study wykazano, iż prokoagulacyjna aktywność VII czynnika krzepnięcia krwi jest predykto-

rem śmierci spowodowanej chorobą niedokrwinną (Meade i wsp., 1980; 1993; Ruddock i Meade, 1994). Z drugiej strony, zwiększone ryzyko wystąpienia CHD obserwowane było u osób ze zmniejszoną aktywnością fibrynolityczną surowicy, wynikającą ze zwiększonej aktywności i/lub stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu (plasminogen activator inhibitor; PAI) (Oserov i wsp., 1989; Hellsten i wsp., 1992; Dawson i Henney, 1992; van der Born i wsp., 1996; Lowe i wsp., 1998). Wydaje się zatem, iż zaburzenie równowagi pomiędzy procesami krzepnięcia i fibrynolizy sprzyja powstawaniu miażdżycy.

Aktywacja procesu krzepnięcia krwi związana jest z powstawaniem tenazy zewnątrzpochodnej (kompleksu złożonego z czynnika tkankowego (TF), czynnika VIIa krzepnięcia krwi, fosfolipidów i jonów wapnia) oraz protrombinazy (kompleksu złożonego z czynników krzepnięcia krwi Va, Xa, II, fosfolipidów i jonów wapnia). Obydwa procesy modulowane są przez HDL. W przeciwieństwie do aterogennych lipoprotein, przede wszystkim VLDL, które stymulują zarówno wydzielanie TF jak również aktywację tenazy zewnątrzpochodnej, HDL *per se* nie indukują wydzielania TF przez komórki śródbłonka lub monocyty (Kaneko i wsp., 1994). Wydaje się natomiast, iż synteza TF stymulowana przez VLDL ulega zahamowaniu w obecności HDL. HDL przeciwdziała również aktywacji czynnika X przez tenazę zewnątrzpochodną (Rosenson i Lowe, 1998). Carson zaobserwował, iż obok HDL również apo A-I hamuje aktywację czynnika X (Carson, 1981). Nowsze badania wskazują, iż hamujące działanie HDL związane być może z obecnością na tej lipoproteinie inhibitora czynnika tkankowego (tissue pathway factor inhibitor; TPFI) (Lesnik i wsp., 1993). Epand i wsp. wykazali, iż zarówno HDL jak i apo A-I hamują indukowane jonoforami wapnia powstawanie kompleksu protrombinazy na powierzchni płytek (Epand i wsp., 1994). Wydaje się, iż hamujące działanie HDL związane jest z zahamowaniem transklonowego transportu fosfolipidów anionowych, jak np. fosfatydyloseryny i fosfatydyloinozytolu. Translokacja tego rodzaju fosfolipidów z cytoplazmatycznej do zewnątrzkomórkowej części błony komórkowej jest warunkiem efektywnej aktywacji protrombinazy. Moyer i wsp. wykazali, iż jakkolwiek do generacji trombiny dochodzi także na powierzchni HDL, to jest ona jednak prawie 20 razy mniej wydajna niż w obecności lipoprotein bogatych w trójglicerydy, przede wszystkim VLDL (Moyer i wsp., 1998). Istotnie, zwiększoną aktywność protrombinazy stwierdzono w dyslipidemiach charakteryzujących się wzrostem stężenia trójglicerydów

i spadkiem poziomu HDL w surowicy (Rota i wsp., 1998). Ostatnio Griffin i wsp. zwrócili uwagę na kolejny mechanizm, za pośrednictwem którego HDL moduluje proces krzepnięcia krwi (Griffin i wsp., 1999). Aktywowane białko C (activated C protein; APC) jest istotnym elementem regulującym krzepnięcie krwi poprzez proteolityczną inaktywację czynników Va i VIIa. Hamujące koagulację działanie APC ulega nasileniu w obecności białka S. Griffin i wsp. wykazali, iż HDL potęguje inaktywację czynników Va i VIIa przez APC. Również stymulujące APC działanie białka S ulega nasileniu w obecności HDL. Powyższe działanie HDL związane być może z obecnością na tej lipoproteinie kardiolipiny oraz fosfatydyletanolaminy - fosfolipidów o działaniu antykoagulatoryjnym. Stwierdzono, iż obok koagulacji również proces fibrynolizy ulega modulacji pod wpływem HDL. Obserwowane w szeregu dyslipoproteinemii obniżenie aktywności fibrynolitycznej osocza związane jest ze zwiększonym wydzielaniem PAI przez komórki śródbłonna, jak również ze wzrostem stężenia PAI oraz tkankowego aktywatora plazminogenu (tissue plasminogen activator; tPA) w osoczu (Mussoni i wsp., 1992). Wykazano negatywną korelację pomiędzy stężeniem PAI i tPA a poziomem cholesterolu HDL, podczas gdy aktywność tPA korelowała pozytywnie (Juhavague i wsp., 1996). Powyższe zależności częściowo tłumaczy hamujący wpływ HDL na wydzielanie tPA i PAI przez endotelium, obserwowany *in vitro* (Levin i wsp., 1994).

Badania nad wpływem HDL na przebieg procesów koagulacji i fibrynolizy prowadzone były przede wszystkim w warunkach *in vitro*. Pajkrt i wsp. zbadali wpływ rekonstruowanego HDL na procesy koagulacji i fibrynolizy u osób po dożylnym podaniu endotoksyny (Pajkrt i wsp., 1997). Stwierdzili oni zahamowanie koagulacji i fibrynolizy wyrażające się obniżeniem odpowiednio poziomów fragmentów protrombiny F1+2 oraz t-PA w surowicy. Ponieważ obserwowanym zmianom towarzyszyło zahamowanie syntezy TNF- α oraz IL-1, tj. cytokin nasilających koagulację i fibrynolizę, pozostaje sprawą dyskusyjną, czy hamujące oba procesy działanie HDL miało charakter bezpośredni.

HDL hamuje aktywację płytek krwi

Obok hamowania procesu krzepnięcia krwi HDL wywiera także wpływ na aktywację trombocytów. Ostatnio opublikowane badania Naqui i wsp. (1999) wskazują, iż poziom HDL w surowicy jest niezależnym predyktorem wystąpienia zakrzepicy naczyń. Aviran

i wsp. oraz Hassall i wsp. wykazali, iż HDL hamuje agregację płytek krwi indukowaną przez trombinę, kolagen, ADP i adrenalinę (Aviram i Brook, 1983, 1984; Hassall i wsp., 1983). Działanie to obserwowane było zarówno w osoczu bogatym w płytki (platelet rich plasma) jak i w oczyszczonych trombocytach. Nowsze badania wykazały, iż HDL hamuje indukowane trombiną wiązanie fibrynogenu na powierzchni płytek (Nofer i wsp., 1997). Pod tym względem HDL zachowuje się zatem jak endogenny antagonist glikoproteiny IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Również stymulowane trombiną i ADP wydzielanie ziarnistości α oraz ziarnistości gęstych ulegało zahamowaniu w obecności HDL (Aviram i Brook, 1983, 1984). Zakłada się, iż interakcja HDL z płytkami ma dwojaki rodzaj charakter. Desai i wsp. wykazali, iż hamujący wpływ HDL na funkcję płytek zależy od obecności apo E w cząsteczce tej lipoproteiny (Desai i wsp., 1989). W dalszych badaniach autorzy ci stwierdzili indukcję syntezy tlenku azotu (NO) w płytkach pod wpływem apo E (Riddel i wsp., 1997). Wzrost produkcji NO w obecności HDL obserwowany był również przez Chena i Mehte (1994). Ci sami autorzy stwierdzili redukcję hamującego aktywację płytek działania HDL w obecności inhibitorów syntazy NO. Z drugiej strony – nasilenie hamującego aktywację płytek działania HDL następowało w obecności prekursorów tlenku azotu. Ostatnio Riddel i wsp. stwierdzili na powierzchni płytek obecność receptora dla apo E (Riddel i wsp., 1999). Wiązanie apo E do tego receptora związane jest z aktywacją iNOS. Jednak zahamowanie wywołanej trombiną aktywacji płytek obserwowane jest także w obecności HDL otrzymanego od osobników niesyntetyzujących apo E (Higashihara i wsp., 1991). Istnieją zatem alternatywne drogi hamowania aktywacji płytek przez te lipoproteiny. Nofer i wsp. wykazali, iż inkubacja HDL z płytkami prowadzi do fosforylacji białka o masie cząsteczkowej 43 kDa, będącego substratem kinazy proteinowej C (Nofer i wsp., 1998). Aktywację PKC przez HDL sugerują również badania Nazih i wsp. (1994). Aktywacja PKC przez HDL prowadzi z jednej strony do aktywacji antyportu sodowo-protonowego (antyport Na^+/H^+) i alkalizacji środowiska wewnątrzkomórkowego, co powoduje zahamowanie uwalniania wapnia wewnątrzkomórkowego i aktywację płytek (Nofer i wsp., 1996). Z drugiej strony, w wyniku aktywacji PKC, dochodzi do zahamowania fosfatydilinozytolospecyficznego fosfolipazy C (PI-PLC), będącej podstawowym mediatorem transdukcji sygnału przez błonowego dla agonistów, takich jak trombina czy kolagen (Nofer i wsp., 1998). Supresja PI-PLC

wadzi do zahamowania uwalniania 1, 4, 5-fosfoinozytolu, mediatora uwalniającego wapń wewnątrzkomórkowy, jak również do zahamowania produkcji diacyloglicerolu, aktywatora PKC i sfingomielinazy. Zahamowanie PKC za pomocą wysoce specyficznych inhibitorów znosi supresję PI-PLC w obecności HDL. Nie do końca wyjaśniono, na jakiej drodze dochodzi do aktywacji PKC pod wpływem HDL. HDL indukuje uwalnianie DAG w różnych typach komórek, w tym także w trombocytach. Podstawowym substratem dla produkcji DAG wydaje się być nie fosfatydyloinozytol, lecz fosfatydylocholina. Nazih i wsp. zaobserwowali w trombocytach inkubowanych z HDL aktywację specyficzną dla fosfatydylocholinę fosfolipazy C (PC-PLC) (Nazih i wsp. 1990; 1992). Z drugiej strony zahamowanie stymulowanego przez HDL uwalniania diacyloglicerolu w obecności alkoholu pierwszorzędowych (butan-1-ol) sugeruje udział specyficzną dla fosfatydylocholinę fosfolipazy D (Nofer i wsp., 1995).

Wielu autorów wykazało obecność specyficznych miejsc wiążących HDL na powierzchni płytek, jednak dane co do ilości miejsc wiążących i stałej wiązania są bardzo zróżnicowane (Koller i wsp., 1982; Curtiss i Plow, 1984; Virgolini i wsp., 1992). Jest to zapewne konsekwencją dużej heterogenności HDL, jak również wynika z różnic w stosowanej metodycie. Koller i wsp. stosując technikę ligand blotting wykazali, iż białko wiążące HDL identyczne jest z GPIIb/IIIa (Koller i wsp., 1989). Rola tej glikoproteiny jako receptora HDL jest jednak kwestionowana przez innych autorów (Pedreno i wsp., 1997). Nie można wykluczyć, iż białkiem wiążącym HDL jest CD36. Wykazano, iż ta obecna w dużych ilościach na powierzchni płytek glikoproteina wiąże HDL, jak również inne lipoproteiny (Calvo i wsp., 1998). Dyskusyjna jest rola wiązania HDL w powodowanym przez te lipoproteiny hamowaniu aktywacji płytek. Ostatnio Pedreno wykazał, iż wiązanie HDL na trombocytach ulega zależnej od PKC desensytyzacji (Pedreno i wsp., 1999). Ponieważ hamujące aktywację płytek działanie HDL ulega również desensytyzacji, wskazuje to pośrednio, iż receptory powierzchniowe biorą udział w modulacji funkcji płytek pod wpływem tej lipoproteiny.

Mało zbadana pozostaje rola HDL w modulacji czynności płytek *in vivo*. Wydaje się, iż zwiększona zdolność do aktywacji płytek występuje u osób z niskim poziomem HDL. Z drugiej strony Lerch i wsp. obserwowali zahamowanie indukowanej kolagenem i kwasem arachidonowym aktywacji płytek u osobników, którym podano rekonstruowane HDL zawierające apo A-I i fosfatydylocholinę (Lerch i wsp., 1998).

HDL ma działanie antyoksydacyjne

Przyjmuje się, iż proces utleniania LDL ma fundamentalne znaczenie dla inicjacji i rozwoju miażdżycy (Diaz i wsp., 1997; Holvoet i Colleen, 1998; Yla-Herttuala, 1999). OX-LDL działa jako chemoatraktant dla monocytów, bierze udział w transformacji makrofagów w komórki piankowate, wywiera cytotoksyczny efekt na komórki śródbłonna, nasila aktywację trombocytów, stymuluje migrację i proliferację mięśni gładkich i przeciwdziała wazodylatoryjnemu efektowi tlenu azotu. Wielu autorów wykazało, iż HDL w istotnym stopniu ogranicza oksydacyjną modyfikację LDL. HDL hamuje zachodzące w obecności jonów metali przejściowych utlenienie LDL (Hessler i wsp., 1989; Parthasarathy i wsp., 1990). HDL przejmuje również niektóre produkty utleniania LDL, jak np. lizofosfatydylocholinę i peroksydy lipidów (Bowry i wsp., 1993; Sakai i wsp., 1996). Związki te transportowane są za pośrednictwem HDL do wątroby, gdzie podlegają dalszym przemianom. Hayek i wsp. wykazali, iż HDL uzyskane z surowicy zwierząt transgenicznych, eksprymujących ludzką apo A-I, hamują oksydację LDL 2–3 razy bardziej wydajnie niż natywne HDL (Hayek i wsp. 1995). Hamujące utlenianie LDL działanie HDL przypisuje się dużej ilości antyoksydantów znajdujących się w cząsteczce tej lipoproteiny, antyoksydacyjnym własnościom apo A-I, jak również obecności paroksonazy – enzymu katalizującego m.in. hydrolizę aromatycznych kwasów karboksylowych, jak również związków fosforoorganicznych. Garner i wsp. wykazali, iż hydroperoksydy fosfolipidów oraz estrów cholesterolu ulegają redukcji w obecności apo A-I. Procesowi temu towarzyszy powstawanie utlenionych form apo A-I, zawierających sulfoksydy metioniny w pozycjach 112 i 148 (Garner i wsp., 1998). Mackness i wsp. pierwsi wykazali, iż paroksonaza hamuje indukowaną jonami metali przejściowych oksydację LDL (Mackness i wsp., 1991). Wkrótce potem Watson i wsp. udowodnili, iż paroksonaza katalizuje rozkład oksydowanych fosfolipidów w LDL – związków stymulujących produkcję cytokin oraz indukujących adhezję monocytów na powierzchni śródbłonna (Watson i wsp., 1995; Navab i wsp., 1996). U zwierząt podatnych na rozwój miażdżycy indukowanej dietą bogatocholesterolową (BL6, myszy niesyntetyzujące apo E lub receptora LDL) stwierdzono towarzyszące podwyższeniu poziomów markerów oksydacji obniżenie aktywności paroksonazy (Shih i wsp., 1996). Zmniejszenie aktywności paroksonazy obserwowano również po podaniu myszom umiarkowanie oksydowanego LDL (minimally modified LDL, MM-LDL) (Navab i wsp., 1997). Znaczenie parok-

sonazy w przeciwdziałaniu rozwojowi miażdżycy uwydatnione zostało w badaniach nad zwierzętami transgenicznymi niesyntetyzującymi tego enzymu, u których stwierdzono znacznie zwiększoną skłonność do rozwoju miażdżycy indukowanej dietą bogatocholesterolową (Shih i wsp., 1998). HDL uzyskany od zwierząt niesyntetyzujących paroksonazy nie wykazywał zdolności do przeciwdziałania oksydatywnej modyfikacji LDL. Aviram i wsp. wykazali, iż oprócz zapobiegania oksydacji LDL – paroksonaza hamuje również utlenianie HDL (Aviram i wsp., 1998). Oksydowane HDL traci zdolność do indukcji wypływu cholesterolu, jak również nie wykazuje działania antyagregacyjnego w stosunku do płytek krwi (Nagano i wsp., 1991; Morel, 1994; Rifici i Khachadurian, 1996; Takahashi i wsp., 1996)

Badania genetyczne potwierdzają znaczenie paroksonazy w zahamowaniu rozwoju miażdżycy. Zidentyfikowano dotychczas trzy geny kodujące enzymy o aktywności paroksonazy: PON1, PON2, i PON3 (Humbert i wsp., 1993). Aktywność paroksonazy 1 determinuje polimorfizm w pozycji 192. Izoforma A posiadająca w tej pozycji glutaminę wykazuje ok. 8 razy mniejszą aktywność niż izoforma B, posiadająca w pozycji 192 argininę (Adkins i wsp., 1993; Heinecke i Luscis, 1998). Większość, choć nie wszystkie, badania wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej u nosicieli alleli kodujących paroksonazę 1 o niskiej aktywności (Ruiz i wsp., 1995; Serrato i wsp., 1995; Sanghera i wsp., 1997) Nowsze studia udokumentowały także związek pomiędzy polimorfizmem PON2 a występowaniem miażdżycy naczyń wieńcowych (Sanghera i wsp., 1998).

Streszczenie

W licznych badaniach klinicznych i epidemiologicznych wykazano odwrotną zależność pomiędzy poziomem cholesterolu lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) w surowicy a ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Powyższą zależność zazwyczaj tłumaczy się zdolnością HDL do indukcji wypływu cholesterolu z komórek tkanek obwodowych oraz pośrednictwem tej lipoproteiny w transporcie cholesterolu do wątroby, skąd zostaje wydalony. Proces ten, tzn. odwrotny transport cholesterolu, nie został jednak jednoznacznie udokumentowany *in vivo*. Istnieją dowody stwier-

dżające, iż różnym efektom działania HDL, nie związanym z odwrotnym transportem cholesterolu, przypisać również można działanie antyaterogenne. Zaliczyć tu można: stymulację proliferacji komórek, hamowanie adhezji leukocytów do śródbłonna, hamowanie aktywacji płytek, modulację procesu krzepnięcia krwi i fibrynolizy, a także hamowanie procesu oksydacji lipoprotein niskiej gęstości (LDL). W niniejszej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący mechanizmów antyaterogenego działania HDL, nie związanego z odrotnym transportem cholesterolu.

Summary

Numerous clinical and epidemiological studies have revealed an association between low serum HDL-cholesterol (HDL-C) and the risk of coronary heart disease (CHD). This inverse relationship is usually explained by the ability of HDL to mediate the efflux of cholesterol from lipid-loaded cells and to deliver it to the liver where it is excreted. However, the experimental evidence for *in vivo* existence of this process referred to, as reverse cholesterol transport is equivocal. Abundant research demonstrated that a great variety of potential anti-atherogenic effects are exerted by HDL, independently of the reverse cholesterol transport. These include: stimulation of cell proliferation, inhibition of platelet activation, modulation of coagulation and fibrinolysis, as well as inhibition of LDL oxidation. This review summarizes the background from epidemiological studies and the current state of our knowledge on the anti-atherogenic mechanisms of HDL activities, which are independent of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport.

Adres autorów:

¹*Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,*

²*Institut für Arterioskleroseforschung*

³*Experimentelle Haemostaseforschung*
Universität Münster

Albert Schweitzer Str 33

48-129 Münster

Republika Federalna Niemiec

Westfälische Wilhelms-Universität, Münster;

Republika Federalna Niemiec.

Piśmiennictwo:

1. Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human paroxonase arylesterase: glutamine or arginine at position 191 for the respective A or B alloenzymes. *Am J Hum Gen* 1993;52:598-608. **2.** Altieri DC, Duperray A, Plescia J, Thornton GB, Languino LR. Structural recognition of a novel fibrinogen gamma chain sequence (117-133) by intercellular adhesion molecule-1 mediates leukocyte-endothelium interaction. *J Biol Chem* 1995;270:696-699. **3.** Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-493. **4.** Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *I Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-1241.
- 5.** Aoyama T, Yui Y, Morishita H, Kawai C. Prostaglandin I₂ half-life regulated by high density lipoprotein is decreased in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation* 1990;81:1784-1791. **6.** Armstrong AM, Chestnutt JE, Gormley MJ, Youngs IS. The effect of dietary treatment on lipid peroxidation and antioxidant status in newly diagnosed noninsulin dependent diabetes. *Free Radic Biol Med* 1996;21:719-726. **7.** Ashby DT, Rye K-A, Clay MA, Vadas MA, Gamble JR, Barter PJ. Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression on vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1450-1455.
- 8.** Assmann G, Schulte H, von Eckardstein E, Huang Y. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease. The PROCAM experience and pathophysiological implication for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124:S11-S20. **9.** Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol* 1992;70:733-772.
- 10.** Aviram M, Brook JG. Platelet interaction with high and low density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1984;46:259-268. **11.** Aviram M, Brooks JG. Characterisation of the effect of plasma lipoproteins on platelet function in vitro. *Haemostasis* 1983;13:344-350. **12.** Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Paro SL, La Du BN. Paroxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paroxonase. *J Clin Invest* 1998;101:1581-1590. **13.** Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest* 1990; 85:1234-1241. **14.** Barter PJ. Inhibition of endothelial cell adhesion molecule expression by high density lipoproteins. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24:286-287.
- 15.** Bass KM, Newshaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in woman. *Arch Intern Med* 1993; 153:2209-2216. **16.** Beitz A, Beitz J, Mest HJ. Is the antiatherosclerotic potency of HDL modulated by the origin of HDL? Prostaglandins Leukocyte Essential Fatty Acids 1994;50:115-121. **17.** Beitz J, Forster W. Differential influence of lipoproteins isolated from women and men on the activity of the PGI₂ synthase activity. *Prostaglandins Med* 1981; 6:515-518. **18.** Beitz J, Forster W. Influence of human low density and high density lipoprotein cholesterol on the in vitro prostaglandin I₂ synthase activity. *Biochim Biophys Acta* 1980;620:352-355. **19.** Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coronary Artery Dis* 1999;10:241-256.
- 20.** Breslow JL. Familial disorders of high density lipoprotein metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Wyd. 7. McGraw-Hill, USA. 1995;2031-2052. **21.** Bowry VW, Stanley KK, Stocker R. High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:10316-10320. **22.** Calabresi L, Franceschini G, Sirtori CR, Plasma A, Saresella M, Ferrante P, Taramelli D. Inhibition of VCAM-1 expression in endothelial cells by reconstituted high density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;238:61-65. **23.** Calvo D, Gomez-Coronado D, Suarez Y, Lasuncion MA, Vega MA. Human CD36 is a high affinity receptor for the native lipoproteins HDL, LDL, and VLDL. *J Lipid Res* 1998;39:777-788. **24.** Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedwald W. Fifteen-year mortality in Coronary Drug Project Patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-1255.
- 25.** Carson SD. Plasma high density lipoproteins inhibit the activation of coagulation factor X by factor VII and tissue factor. *FEBS Lett* 1981;932:37-40. **26.** Chen LY, Mehta JL. Inhibitory effect of high-density lipoprotein on platelet function is mediated by increase in nitric oxide synthase activity in platelets. *Life Sci* 1994;55:1815-1821. **27.** Chin JA, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidised lipoprotein. *J Clin Invest* 1992;89:10-12. **28.** Cockerill GW, Rye K-A, Gamble JR, Vadas MA, Barter P. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1987-1994. **29.** Cockerill GW, Rye K-A, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 987-1994.
- 30.** Cockerill GW, Saklatvala J, Ridley SH, Yarwood H, Miller NE, Oral B, Nithyanathan S, Taylor G, Haskard DO. High-density lipoproteins differentially modulate cytokine-induced expression of E-selectin and cyclooxygenase-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:910-917. **31.** Curtiss LK, Plow EF. Interaction of plasma lipoproteins with human platelets. *Blood* 1984;64:365-374. **32.** Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251:788-791. **33.** Dawson S, Henney A. The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: A review. *Atheroscler* 1992;95:105-117. **34.** Desai K, Bruckdorfer KR, Hutton RA, Owen JS. Binding of apoE-rich high density lipoprotein particles by saturable sites on human blood platelets inhibits agonist-induced platelet aggregation. *J Lipid Res* 1989;30:831-840.
- 35.** Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:408-416. **36.** Duverger N, Kruth H, Emmanuel F, Caillaud JM, Viglietta C, Castro G, Tailleux A, Fievet C, Fruchart JC, Houdebine LM, Deneffe P. Inhibition of atherosclerosis development in cholesterol-fed human apolipoprotein A-I-transgenic rabbits. *Circulation* 1996;94:713-717. **37.** Dzavik V, Theo K, Yokoyama S, Modi R, Dinwoodie A, Burton JR, Tymchak WJ, Montague TJ. Effect of serum lipid concentration on restenosis after successful de novo percutaneous, transluminal coronary angioplasty in patients with total cholesterol 160 to 240 mg/dL and triglycerides <350 mg/dL. *Am J Cardiol* 1995; 75:936-938. **38.** Epan RM, Stafford A, Leon B, Lock PE, Tytler EM, Segrest JP, Anantharamiah GM. HDL and apolipoprotein A-I protect erythrocytes against the generation of procoagulation activity. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1775-1783. **39.** Fleischer LN, Tall AR, Witt LD, Muller RW, Cannon PJ. Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1982;257:6653-6655.
- 40.** Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Hutunnen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrosil in middle-aged men with dyslipidemia: Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317:1237-1245. **41.** Galle J, ↵chslen M, Schollmeyer P, Wanner C. Oxidized lipoproteins inhibit endothelium-dependent vasodilation. Effects of pressure and high-density lipoprotein. *Hypertension* 1994; 23:556-564. **42.** Garner B, Waldeck AR, Witting PK, Rye KA, Stocker R. Oxidation of high density lipoproteins II. Evidence for direct reduction of lipid hydroperoxides by methionine residues of apolipoproteins A-I and apo A-II. *J Biol Chem* 1998;273:6088-6095. **43.** Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL. Fasting triglycerides, high density lipoproteins, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:2520-2525. **44.** Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, Wilson PWF, Salem DN, Schaefer EJ. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:792-802.
- 45.** Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, Agmon J, Kaplinsky E, Graff E, Kishon Y, Caspi A, Weisbort J, Mandelzweig L i wsp. Rationale and design of a secondary prevention trial of increasing serum high density lipoprotein cholesterol and reducing triglycerides in patients with clinically manifest atherosclerotic heart disease (the Bezafibrate Infarction Prevention Trial) *Am J Cardiol* 1993;71:1237-1245. **46.** Golio P, Piscione F, Willerson JT, Cappelli-Bigazzi M, Focaccio A, Villari B, Indolfi C, Russolillo E, Condorelli M, Chariello M. Divergent effects of serotonin on coronary artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Engl J Med* 1991;324:641-648. **47.** Gonzalez-Amaro R,

- Sanchez-Madrid F. Cell adhesion molecules: selectins and integrins. *Crit Rev Immunol* 1999;19:389-429. **48.** Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR, Bangdiwala S, Tyroler A. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15. **49.** Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawbar TR. High density lipoproteins as a protective factor against coronary heart disease. The framingham study. *Am J Med* 1977; 62:707-714
- 50.** Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawbar TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Int Med* 1981;141:1128-1131. **51.** Gordon T, Rifkind BM. High density lipoproteins - the clinical implication of recent studies. *N Engl J Med* 1989;321:1311-1315. **52.** Griffin JH, Kojima K, Banka CL, Curtiss LK, Fernandez JA. High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *J Clin Invest* 1999;103:219-227. **53.** Hamilton KK, Sims PJ. The terminal complement protein C5b-9 augments binding of high density lipoprotein and its apolipoproteins AI and AII to human endothelial cells. *J Clin Invest* 1991;88:1833-1840. **54.** Hamilton KK, Zhao J, Sims PJ. Interaction between apolipoproteins A-I and A-II and the membrane attack complex of complement. *J Biol Chem* 1993;268:3632-3638.
- 55.** Hassall DG, Owen JS, Bruckdorfer KR. The aggregation of isolated human platelets in the presence of lipoproteins and prostacyclin. *Biochem J* 1983;216:43-49. **56.** Hayek T, Oikine J, Dankner G, Brook JG, Aviram M. HDL apolipoprotein A-I attenuates oxidative modification of low-density lipoprotein: Studies in transgenic mice. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:721-725. **57.** Heinecke JW, Lusis AJ. Peroxynase-gene polymorphism associated with coronary heart disease: support for the oxidative damage hypothesis? *Am J Hum Gen* 1998;62:152-154. **58.** Hellsten G, Boman K, Bjerle P, Blom P, Nilsson TK. Increased plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in subjects with electrocardiographic abnormality indicative of ischaemic heart disease: A cross-sectional study in Norsjo, Sweden. *Eur Heart J* 1992;13:57-60. **59.** Hennig B, Chung BH, Watkins BA, Alvarado A. Disruption of endothelial barrier function by lipolytic remnants of triglyceride-rich lipoproteins. *Atherosclerosis* 1992;95:235-247.
- 60.** Hessler JR, Robertson AL, Chisolm GM. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle cells and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis* 1989;32:213-229. **61.** Higashihara M, Kinoshita K, Kume S, Teramoto M, Kurokawa K. The role of apoE in inhibitory effect of apoE-rich HDL on platelet function. *FEBS Lett* 1991;18:1331-1336. **62.** Hiramatsu K. Increased superoxide production by mononuclear cells of patients with hypertriglyceridaemia and diabetes. *Diabetes* 198;37:832-837. **63.** Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. 1998;137:S33-S38. **64.** Hodgson JM, Marshall JJ. Direct vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation: mechanisms of acetylcholine effects on coronary flow and arterial diameter in patients with nonstenotic coronary arteries. *Circulation* 1989;79: 1043-1051.
- 65.** Horio T, Kohno M, Yasanuri K, Murakawa K, Yokokawa K, Ikeda M, Fukui T, Tekada T. Stimulation of endothelin-1 release by low density and very low density lipoproteins in cultured human endothelial cells. *Atherosclerosis* 1993;101:185-190. **66.** Hu RM, Chuang M-Y, Prins B, Kashyap ML, Frank HJL, Pedram A, Levin ER. High density lipoproteins stimulate the production and secretion of endothelin-1 from cultured bovine aortic endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;93:1056-1062. **67.** Humbert R, Adler DA, Distechi CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum peroxynase activity polymorphism. *Nat Gen* 1993;3:73-76. **68.** Jambou D, Dejour N, Bayer P, Poiree JC, Fredenrich A, Issa-Sayegh M, Adjovi-Desouza M, Lapalus P, Harter M. Effect of human native low-density and high density lipoproteins on prostaglandin production by mouse macrophage cell line P388D1: possible implication in the pathogenesis of atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 1993;1168:115-121. **69.** Johansson SR, Wiklund O, Karlson T, Hjalmarson A, Emanuelsson H. Serum lipids and lipoproteins in relation to restenosis after coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1991;12:1020-1028
- 70.** Jougasaki M, Kiyotaka M, Saito Y, Nakao H, Imura H, Yasue H. Suppression of endothelin-1 secretion by lysophosphatidylcholine in oxidized low density lipoprotein in cultured vascular endothelial cells. *Circ Res* 1992;71:614-619. **71.** Juhan-Vague I, Pyke SDM, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG, on behalf of the ECAT Study Group. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996;94:2057-2063. **72.** Junker R, Heinrich J, Schulte H, van de Loo J, Assmann G. Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1539-1544. **73.** Kaneko T, Wada H, Wakita Y, Minamikawa K, Nakase T, Mori Y, Deguchi K, Shirakawa S. Enhanced tissue factor activity and plasminogen activator inhibitor-1 antigen in human umbilical vein endothelial cells incubated with lipoproteins. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1994;5:385-392. **74.** Kato H. Tissue factor pathway inhibitor: Its structure function and clinical significance. *Pol J Pharmacol* 1996;48:67-72.
- 75.** Keaney JF Jr, Gaziano JM, Xu A. et al. Dietary antioxidants preserve endothelium-dependent vessel relaxation in cholesterol-fed rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11880-11884. **76.** Keys A. High density lipoprotein cholesterol and longevity. *J Epidemiol Community Health* 1989; 42:60-65. **77.** Koller E, Koller F, Binder BR. Purification and identification of the lipoprotein-binding proteins from human blood platelet membrane. *J Biol Chem* 1989;264:12412-8. **78.** Koller E, Koller F, Doleschel W. Specific binding sites on human blood platelets for plasma lipoproteins. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 1982;363:395-405. **79.** Kuhn FE, Mohler ER, Sattler LF, Reagan K, Lu DY, Rackley CE. Effects of high-density lipoprotein on acetylcholine-induced coronary vasoreactivity. *Am J Cardiol* 1991;68: 1425-1430.
- 80.** Kume N, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest* 1992; 90:1138-1144. **81.** Lerch PG, Spycher MO, Doran JE. Recostituted high density lipoprotein (rHDL) modulates platelet activity in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost* 1998;80:316-320. **82.** Lesnik P, Vonica A, Guerin M, Moreau M, Chapman MJ. Anticoagulant activity of tissue factor pathway inhibitor and increased plasminogen activator inhibitor-1 in human plasma is preferentially associated with dense subspecies of LDL and HDL and with Lp(a). *Arterioscler Thromb* 1993;13:1066-1075. **83.** Levin EG, Miles LA, Fless GM, Scanu AM, Baynham P, Curtiss LK, Plow EF. Lipoproteins inhibit the secretion of tissue plasminogen activator from human endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1994;14:438-442. **84.** Li H, Cybulsky MI, Gimbrone M.A Jr Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993;13:197-204.
- 85.** Lowe GDO, Yarnell JWG, Sweetnam PM, Rumley A, Thomas HF, Elwood PC. Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and the risk of major ischemic heart disease in the Caerphilly Study. *Thromb Haemost* 1998;79:129-133. **86.** Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;315:1046-1051. **87.** Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Peroxynase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoproteins. *FEBS Lett* 1991;286:152-154. **88.** Marui N, Offeman MK, Swerlick R, Kunsch C, Rosen CA, Ahmad M, Alexander RW, Medford R.M. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92:1866-1874. **89.** Matsuda Y, Hirata K, Inoue N, Suematsu M, Kawashima S, Akita H, Yokoyama M. High density lipoprotein reverses inhibitory effect of oxidized low density lipoprotein on endothelium-dependent arterial relaxation. *Circulation Res* 1993; 72:1103-1109.
- 90.** McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, Kaski JC, Hajder AW, Maseri A. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. *N Engl J Med*. 1991;324:648-654. **91.** McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, et al. Impaired endothelium dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:771-776. **92.** Meade TW, North WR, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG, et al. Hemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980;1:1050-1054. **93.** Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342:1076-9. **94.** Miller M, Seidler A, Kwiterovitch PO, Pearson TA. Long-term predictors of subsequent cardiovascular events with coronary artery disease and „desirable“ levels of plasma total cholesterol. *Circulation* 1992; 86:1165-1170

95. Miyazaki A, Sakuma S, Morikawa W, Takiue T, Miake F, Terano T, Sakai M, Hakamata H, Sakamoto Y-I, Naito M, Ruan Y, Takahashi K, Ohta T, Horiuchi S. Intravenous injection of rabbit apolipoprotein A-I inhibits the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1882-1888. **96.** Maxwell AJ, Cook JP. The role of nitric oxide in atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1999;10:277-286. **97.** Monsada S, Higgs EA. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995;9:1319-1330. **98.** Morel DW. Reduced cholesterol efflux to mildly oxidized high density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;200:408-416. **99.** Moudry R, Spycher MO, Doran JE. Reconstituted high density lipoprotein modulates adherence of polymorphonuclear leukocytes to human endothelial cells. *Shock* 1997;7:175-181
- 100.** Moyer MP, Tracy RP, Tracy PB, Veer C. Plasma lipoproteins support prothrombinase and other procoagulant enzymatic complexes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:458-465. **101.** Mussoni L, Mannucci L, Marina S, Camera M, Maderna P, Sironi L, et al. Hypertriglyceridemia and regulation of fibrinolytic activity. *Arterioscler Thromb* 1992;12:19-27. **102.** Myers DE, Huang WN, Larkins RG. Lipoprotein-induced prostacyclin production in endothelial cells and effects of lipoprotein modification. *Am J Physiol* 1996;271:C1504-C1511. **103.** Nagano Y, Arai H, Kita T. High density lipoprotein losses its effect to stimulate efflux of cholesterol from foam cells after oxidative modification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6457-6461. **104.** Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, Shih DM, Van Lenten BJ, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Fogelman AM. The Yin and Yang of oxidation in the development of fatty streak. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:831-842
- 105.** Navab M, Hama-Levy S, van Lenten BJ, Fonarow GC, Cardinez CJ, Castellani LW, Brennan ML, Lusis AJ. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest* 1997;99:2005-2019. **106.** Navab M, Imes SS, Hough GP, Hama SY, Ross LA, Bork RW, Valente AJ, Berliner JA, Drinkwater DC, Laks H, Fogelman AM. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in co-cultures of human aortic wall cells is due to the induction of monocyte chemotactic protein-1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991; 88:2039-2046. **107.** Naqvi TZ, Shah PK, Ivey PA, Molloy MD, Thomas AM, Panicker S, Ahmed A, Cercek B, Kaul S. Evidence that high density lipoprotein cholesterol is an independent predictor of acute platelet-dependent thrombus formation. *Am J Cardiol* 1999;84:1011-1017. **108.** Nazih H, Nazih-Sanderson F, Magret V, Caron B, Goudemend J, Fruchart JC, Delbart C. Protein kinase C-dependent desensitization of HDL3 activated phospholipase C in human platelets. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1321-1326. **109.** Nazih H, Devred D, Martin-Nizard F, Fruchart JC, Delbart C. Phosphatidylcholine breakdown in HDL3 stimulated platelets. *Thromb Res* 1990;59:913-920.
- 110.** Nazih H, Devred D, Martin-Nizard F, Clavey V, Fruchart JC, Delbart C. Pertussis toxin sensitive G-protein coupling of HDL receptor to phospholipase C in human platelets. *Thromb Res* 1992;67:559-567. **111.** Nofer J-R, Walter M, Kehrel B, Seedorf U, Assmann G. HDL3 activates phospholipase D in normal but not in glycoprotein IIb/IIIa-deficient platelets. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;207:148-154. **112.** Nofer J-R, Tepel M, Walter M, Kehrel B, Wierwille S, Seedorf U, Assmann G, Zidek W. High density lipoproteins enhance the Na⁺/H⁺ antiport in human platelets. *Thromb Haemost* 1996;75:635-641. **113.** Nofer JR, Walter M, Kehrel B, Wierwille S, Tepel M, Seedorf U, Assmann G. HDL3-mediated inhibition of thrombin-induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased production of phosphoinositide-derived second messengers 1,2-diacylglycerol and inositol 1,4,5-tris-phosphate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:861-869. **114.** O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, Chait A, Harlan JH, Fishbein D, McCarty J, Ferguson M, Hudkins K, Benjamin CD, Lobb R, Alpers CE. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993;92:945-951.
- 115.** Ong ACM, Jowett TP, Moorhead JF, Owen JS. Human high density lipoproteins stimulate endothelin-1 release by cultured human proximal tubular cells. *Kidney Int* 1994;46:1315-1321. **116.** Oravec S, Demuth K, Myara I, Hornych A. The effect of high density lipoprotein subfractions on endothelial eicosanoid secretion. *Thromb Res* 1998; 92: 65-71. **117.** Oseroff A, Krishnamurti C, Hassett A, Tang D, Alving B. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activities in men with coronary artery disease. *J Lab Clin Med* 1989;113:88-93. **118.** Ota Y, Kugiyama K, Sugiyama S, Matsumura T, Terano T, Yasue H. Complexes of apoA-1 with phosphatidylcholine suppress dysregulation of arterial tone by oxidized LDL. *Am Physiol Soc* 1997; H1215-H1222. **119.** Packman CH, Rosenfeld S, Leddy JP. High-density lipoprotein and its apolipoproteins inhibit cytolytic activity of complement. Studies on the nature of inhibitory moiety. *Biochim Biophys Acta* 1985;812:107-111.
- 120.** Padreno J, Vila M, Masana L. Mechanisms for regulating platelet high density lipoprotein type3 binding sites: evidence that binding sites are downregulated by a protein kinase C-dependent mechanism. *Thromb Res* 1999;94:33-44. **121.** Pajkrt D, Lerch PG, Van der Poll T, Levi M, Doran JE, Arnet B, Van den Ende A, ten Cate JW, Van Deventer SJH. Differential effects of reconstituted high-density lipoprotein on coagulation, fibrinolysis and platelet activation during human endotoxemia. *Thromb Haemost* 1997;77:303-307. **122.** Panza JA, Casino PR, Badar NM, Quyyumi AA. Effects of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993;87:1475-81. **123.** Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High density lipoproteins inhibit the oxidative modification of low-density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1990;1044:275-283. **124.** Paszty C, Maeda N, Verstuyft J, Rubin EM. Apolipoprotein transgene corrects apolipoprotein E deficiency-induced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 1994;94:899-903
- 125.** Pearson TA, Bulkley BH, Achuff SC, Kwiterovich PO, Gordis L. The association of low levels of HDL cholesterol and arteriographically defined coronary artery disease. *Am J Epidemiol* 1979; 109:285-295. **126.** Pedreno J, Castellarnau C, Masana L. Platelet ?2-?3 receptor or glycoprotein (GP) IIb-IIIa complex are not related to platelet HDL3 binding. *Atherosclerosis* 1997;134:185. **127.** Plump AS, Scott CJ, Breslow JL. Human apolipoprotein A-I gene expression increases high density lipoproteins and suppresses atherosclerosis in the apolipoprotein-deficient mouse. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91:9607-9611. **128.** Poston RR, Haskard DO, Coucher JR, Gail NP, Johnson-Tidey RR. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1992;140:665-673. **129.** Printevasa YO, Peclo M, Gown AM. Various cell types in human atherosclerotic lesions express ICAM-1. Further immunocytochemical studies employing monoclonal antibody 10F3. *Am J Pathol* 1999;140:889-896.
- 130.** Pronai L, Hiramatsu K, Saiusa Y, Nakazawa H. Low superoxide scavenging activity associated with enhanced superoxide generation by monocytes from male hypertriglyceridaemics with and without diabetes. *Atherosclerosis* 1991;90:39-47. **131.** Riddell DR, Graham A, Owen JS. Apolipoprotein E inhibits platelet aggregation through the L-Arginine: nitric oxide pathway. *J Biol Chem* 1997;272:89-95. **132.** Riddell DR, Vinogradov DV, Stannard AK, Chadwick N, Owen JS. Identification and characterization of LRP8 (apoER2) in human blood platelets. *J Lipid Res* 1999;40:1925-1930. **133.** Rifichi VA, Khachadurian AK. Oxidation of high density lipoproteins: characterization and effects on cholesterol efflux from J774 macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1996;1299:408-416. **134.** Rosenson RS, Lowe GDO. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 1998;140:271-280.
- 135.** Rossenfeld SI, Packman CH, Leddy JP. Inhibition of lytic action of cell-bound terminal complement-components by human high density lipoproteins and apoproteins. *J Clin Invest* 1983;71:795-802. **136.** Rota S, McWilliam NA, Baglin TB, Byrne CD. Atherogenic lipoproteins support assembly of the prothrombinase complex and thrombin generation: Modulation by oxidation and vitamin E. *Blood* 1998;91:508-515. **137.** Roth A, Eshchar Y, Keren G, Sheps D, Kerbel S, Laniado S, Miller HI, Rubinstein A, Frimerman A, Pardesa A. serum lipids and restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Ichilov Magnesium Study Group*. *Am J Cardiol* 1994; 73:1154-1157. **138.** Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, Verstuyft JG, Clift SM. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein A-I. *Nature* 1991;352:265-267. **139.** Ruddock V, Meade TW. Factor VII activity and ischaemic heart disease: fatal and non-fatal events. *Q J Med* 1994;87:403-406.
- 140.** Ruiz J, Blanche H, James RW, Garin MC, Vaisse C, Charpentier GT, Cohen N, Morabia A, Passa P, Froguel P. Gin-Arg 192 polymorphism of paraoxonase and coronary heart disease in type 2 diabetes. *Lancet* 1995;346:869-872. **141.** Sakai M, Miyazaki A, Hakamata H, Kodama T, Suzuki H, Kobori S, Shichiri M, Horiuchi S. The scavenger receptor serves as a route for internalization of lysophosphatidylcholine in oxidized low density lipoprotein-induced macrophage proliferation. *J Biol Chem* 1996;271:27346-27352. **142.** Salonen JT, Happonen P, Salonen R. Independence of associations of physical activity, smoking and alcohol and coffee consumption with serum high density lipoprotein and non-high density lipoprotein cholesterol - a prospective study in eastern Finland. *Prev Med* 1987; 42: 60-65. **143.** Sanghera DK, Aston CE, Saha N, Kamboh NI. DANN polymorphism in two paraoxonase genes (PON1 and PON2) are associated with the risk of coronary heart disease *Am J Hum Gen* 1998;62:36-44. **144.** Sanghera

DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI. Genetic polymorphism of paroxonase and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1067-1073

145. Sattar N, Petrie J, Jaap AJ. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 1998;138:229-235. **146.** Saxena U, Goldberg IJ. Endothelial cells and atherosclerosis: lipoprotein metabolism, matrix interactions, and monocyte recruitment. *Current Opinion Lipidol* 1994; 5:316-322. **147.** Saxena U, Kulkarni NM, Ferguson E, Newton RS. Lipoprotein lipase mediated lipolysis of very low density lipoproteins increases monocyte adhesion to aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189:1653-1658. **148.** Schmiedt W, Kinscherf R, Deigner H-P, Kamencic H, Nauen O, Kilo J, Oelert H, Metz J, Bhakdi S. Complement C6 deficiency protects against diet-induced atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1790-1795. **149.** Serrato M, Marian AJ. A variant of human paroxonase arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary heart disease. *J Clin Invest* 1995;96:3005-3008

150. Shah PK, Amin J. Low high density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85:1279-1285. **151.** Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic-dietary regulation of serum paroxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 1996;97:1630-1639. **152.** Shih DM, Gu L, Xia Y-R, Navab M, Li W-F, Hama S, Castellani LW, Furlong CE, Costa LG, Lusis AJ. Mice lacking serum paroxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998;394:284-287. **153.** Shimokawa H, Vanhoutte PM. Endothelium and vascular injury in hypertension and atherosclerosis. In: Zanchetti A, Marcia G. (eds). *Handbook of Hypertension*. New York: Elsevier Science 1997, 1007-1065. **154.** Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31: 23-37.

155. Spiedel MT, Booyse FM, Abrams A, Moore MA, Chung BH. Lipolysed hypertriglyceride-rich lipoprotein cause lipid accumulation in and are cytotoxic to cultured human endothelial cells. High density lipoprotein inhibit this cytotoxicity. *Thromb Res* 1990;58:251-254. **156.** Steinberg H, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10. **157.** Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheesman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-786. **158.** Stokes J III, Kannel WB, Wolf PA, Copples A, DeGostini RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestation of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years follow-up in the Framingham study. *Circulation* 1987; 75:65-73. **159.** Suc I, Escargueil-Blanc I, Trolly M, Salvyre R, Negre-Salvyre A. HDL and apo A-I prevent cell death of endothelial cells induced by oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2158-2166

160. Sugiyama S, Kugiyama K, Matsumura T, Suga S, Itoh H, Nakao K, Yasue H. Lipoproteins regulate C-type natriuretic peptide secretion from cultured vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1968-1974. **161.** Takahashi Y, Chiba H, Matsuno K, Akita H, Hui SP, Nagasaka H, Nakamura H, Kobayashi K, Tandon NN, Jamieson GA. Native lipoproteins inhibit platelet activation induced by oxidized lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;222:453-459. **162.** Tamagaki T, Sawada S, Imamura H, Tada Y, Yamasaki S, Toratani A, Sato T, Komatsu S, Akamatsu N, Yamagami M, Kobayashi K, Kato K, Yamamoto K, Shirai K, Yamada K, Higaki T, Nakagawa K, Tsuji H, Nakagawa M. Effects of high-density lipoproteins on intracellular pH and proliferation of human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 1995;123:73-82. **163.** Taylor KE, Glogow S, Zarins CK. Preservation and structural adaptation of endothelium over experimental foam cell lesions. Quantitative ultrastructural study. *Arteriosclerosis* 1989;9:881-894. **164.** Toborek M, Kaiser S. Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. *Basic Res Cardiol* 1999;94:295-314.

165. Toikka JO, Ahotupa M, Viikari JSA, Niinikoski H, Taskinen M-R, Irjala K, Hartiala JJ, Raitakari OT. Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy young men. *Atheroscler* 1999; 147:133-138. **166.** Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS. et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-487. **167.** Vakeva A, Jauhainen M, Ehnholm C, Lehto T, Meri S. High-density lipoproteins can act as carriers of glyco-phosphoinositol lipid-anchored Cd59 in human plasma. *Immunology* 1994;82:28-33. **168.** Van der Bom JG, de Knijff P, Haverkate F, Bots M, Meijer P, de Jong PTVM, Hofman A, Kluft C, Grobbee D. Tissue plasminogen activator and risk of myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1996;95:2623-2627. **169.** Van der Wal AC, Das PK, Tiggrs AA, Becker AE. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992;141:1427-1443.

170. Vane JR, Botting RM. Pharmacodynamic profile of prostacyclin. *Am J Cardiol* 1995;75:3A-10A. **171.** Vanhoutte PM, Scott-Burden T. The endothelium in health and disease. *Texas Heart Inst J* 1994;21:62-67. **172.** Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997;18 (Suppl E): E19-E29. **173.** Vanhoutte PM. Hypercholesterolaemia, atherosclerosis and release of endothelium-derived relaxing factor by aggregating platelets. *Eur Heart J* 1991;12 (Suppl E): 25-32. **174.** Verns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989;79:287-291.

175. Vinals M, Matinez-Gonzalez J, Badimon JJ, Badimon L. HDL-induced prostacyclin release in smooth muscle cells is dependent on cyclooxygenase-2 (Cox-2). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3481-3488. **176.** Virgolini I, Li S, Yang Q, Banyai M, Koller E, Angelberger P, Sinzinger H. Binding of 111In-labeled HDL to platelets from normolipemic volunteers and patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. 1992;12:849-861. **177.** Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997;79:350-354. **178.** Wang J, Springer TA. Structural specialization of immunoglobulin superfamily members for adhesion to integrins and viruses. *Immunol Rev* 1998;163:197-215. **179.** Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. Protective effect of high density lipoprotein-associated paroxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoproteins. *J Clin Invest* 1995;96:2882-2891

180. Xia P, Vadas MA, Rye K-A, Barter PJ, Gamble JR. High density lipoproteins (HDL) interrupt the sphingosine kinase signaling pathway. A possible mechanism for protection against atherosclerosis by HDL. *J Biol Chem* 1999;274:33143-33147. **181.** Yasue H, Matsuyama K, Masuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990;81:482-490. **182.** Yla-Herttuala S. Oxidized LDL and atherogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1999;874:134-137. **183.** Yui Y, Aoyama T, Morishita H, Takahashi M, Takatsu Y, Kawai C. Serum prostacyclin (PGI₂) stabilizing factor is identical to apolipoprotein A-I (apo A-I): A novel function of apo A-I. *J Clin Invest* 1988;82:803-807. **184.** Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in human: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1993;83:391-401.

185. Zeiher AM, Schöningher V, Hohnloser SH, Saubier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89:2525-2532. **186.** Zitoun D, Bara L, Basdevant A, Samama MM. Levels of factor V_C associated with decreased tissue factor pathway inhibitor and increased plasminogen activator inhibitor-1 in dyslipidemias. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;17:77-81.



prof. dr hab. med. J. Górski, lek. M. Knapp, prof. dr hab. med. W. Musiał

Metabolizm substratów energetycznych w mięśniu sercowym. Wpływ niedotlenienia i cukrzycy

Zawartość ATP w mięśniu sercowym wynosi 20 $\mu\text{moli/g}$ suchej masy. W spoczynku zdrowe serce zużywa w ciągu minuty 1400 $\mu\text{moli ATP/g}$ suchej masy. Oznacza to, że ATP musi być nieprzerwanie regenerowane. To z kolei oznacza, że mięsień sercowy powinien być nieprzerwanie zaopatrywany w substraty energetyczne (26). Podkreślić należy, że zdrowy mięsień sercowy wytwarza ATP wyłącznie na drodze przemian tlenowych. Resynteza ATP na drodze glikolizy beztlenowej zachodzi jedynie w stanach znacznego niedotlenienia. Mięsień sercowy charakteryzuje się dwiema cechami, które sprawiają, że jest on doskonale przystosowany do nieprzerwanej pracy. Są to:

1. zdolność do wykorzystania różnych substratów energetycznych,
2. zdolność do natychmiastowej zmiany substratu energetycznego.

Mięsień sercowy może czerpać energię z glukozy, wolnych kwasów tłuszczowych, kwasu mlekowego, ciał ketonowych a nawet z aminokwasów (26). Uważa się, że głównym czynnikiem determinującym wykorzystanie poszczególnych substratów jest ich podaż. I tak, w okresie poposiłkowym, na diecie mieszanej, w spoczynku, około 70% energii czerpane jest z krwiopochodnych kwasów tłuszczowych. Pozostała zaś część zapotrzebowania pokrywana jest przez glukozę i w niewielkim stopniu przez mleczany. Przy zwiększonej podaży wolnych kwasów tłuszczowych dostarczają one niemal 100% energii. Gdy stężenie mleczanów znacznie wzrośnie, jak np. w cza-

sie wysiłku mięśniowego o dużej intensywności, stają się one z kolei głównym substratem energetycznym. W niektórych schorzeniach dochodzi do znacznej zmiany metabolizmu substratów energetycznych w mięśniu sercowym. Jest to powodowane zmianami aktywności enzymów poszczególnych szlaków metabolicznych oraz ilości substratów docierających do serca (7, 10, 23). Dotychczas najlepiej poznano metabolizm mięśnia sercowego w niedotlenieniu oraz w cukrzycy i zagadnieniem tym poświęcony jest niniejszy przegląd. Wiedza nasza na temat metabolizmu mięśnia sercowego pochodzi głównie z doświadczeń na zwierzętach, a zwłaszcza na szczurach i świnich. Nie jest przeto pewne czy wszystkie przedstawione informacje odnoszą się do człowieka.

Metabolizm substratów energetycznych w sercu zdrowym

Zdrowy mięsień sercowy wykorzystuje wyłącznie substraty krwiopochodne. Mięsień sercowy zawiera również endogenne substraty energetyczne. Jest to glikogen oraz triacyloglicerole. Chociaż zasoby ich są niewielkie, mogą one być wykorzystywane w stanach bardzo ograniczonego dowozu substratów energetycznych z krwią bądź też w czasie zwiększonej pracy jak np. w czasie wysiłku mięśniowego.

Glukoza

Glukoza transportowana jest przez błonę kardiomiocyta przez dwa białka transportujące (glukotransporterzy), a mianowicie GLUT 1 i GLUT 4. Głównym transporterem jest GLUT 4. Jego ilość w komórce przewyższa znacznie (około pięciokrotnie) ilość GLUT 1. Glukotransporterzy znajdują się zarówno w błonie komórkowej jak też w pęcherzykach w cytozolu. Zwiększenie ich liczby w błonie komórkowej zwiększa przezbłonowy transport glukozy (4, 21, 24). Natychmiast po wejściu do komórki, glukoza fosforylowana jest do glukozo-6-fosforanu przez enzym heksokinazę. Dzięki temu poziom wolnej glukozy w cytozolu jest bardzo niski. Zapewnia to istnienie dużej różnicy stężeń po obu stronach błony komórkowej, a tym samym sprzyja dokomórkowemu transportowi tego cukru. Glukozo-6-fosforan przekształcany jest w pirogronian bądź też używany do syntezy glikogenu. Kluczowym enzymem glikolizy tlenowej jest dehydrogenaza pirogronianowa. Jest to właściwie kompleks enzymów zlokalizowany w wewnętrznej błonie mitochondrium. Dehydrogenaza pirogronianowa katalizuje dekarboksylację pirogronianu z wytworzeniem acetylo-CoA i CO₂.

Acetylo-CoA wchodzi następnie w cykl przemian zwany cyklem kwasów trójkarboksylowych bądź cyklem Krebsa (4, 17).

Kwas mlekowy

Kwas mlekowy transportowany jest przez błonę kardiomiocyta najprawdopodobniej przy udziale białka transportującego o nazwie MCT1 (6). Mleczan przekształcany jest w pirogronian, ten zaś dzieli los pirogronianu powstałego z glukozy.

Wolne kwasy tłuszczowe

Wolne kwasy tłuszczowe docierają do mięśnia sercowego związane z albuminą oraz zestrzyfikowane do triacylogliceroli (lipoproteiny i chylomikrony). Kwasy związane z albuminą stanowią główne źródło kwasów tłuszczowych. Triacyloglicerole nie przechodzą przez błonę komórkową. Są hydrolizowane przy udziale enzymu o nazwie lipaza lipoproteinowa. Enzym ten syntetyzowany jest w kardiomiocycie, a następnie transportowany na zewnątrz komórki i wiązany na luminalnej powierzchni komórek śródbłonna. Mechanizm przezbłonowego transportu wolnych kwasów tłuszczowych nie został ostаточно wyjaśniony. Przyjmuje się, że wchodzi one do kardiomiocyta na drodze biernej dyfuzji oraz przy pomocy bia-

łek transportujących (27, 28). Wolne kwasy tłuszczowe utleniane są w mitochondrium w cyklu przemian zwanym beta oksydacją.

Ketony

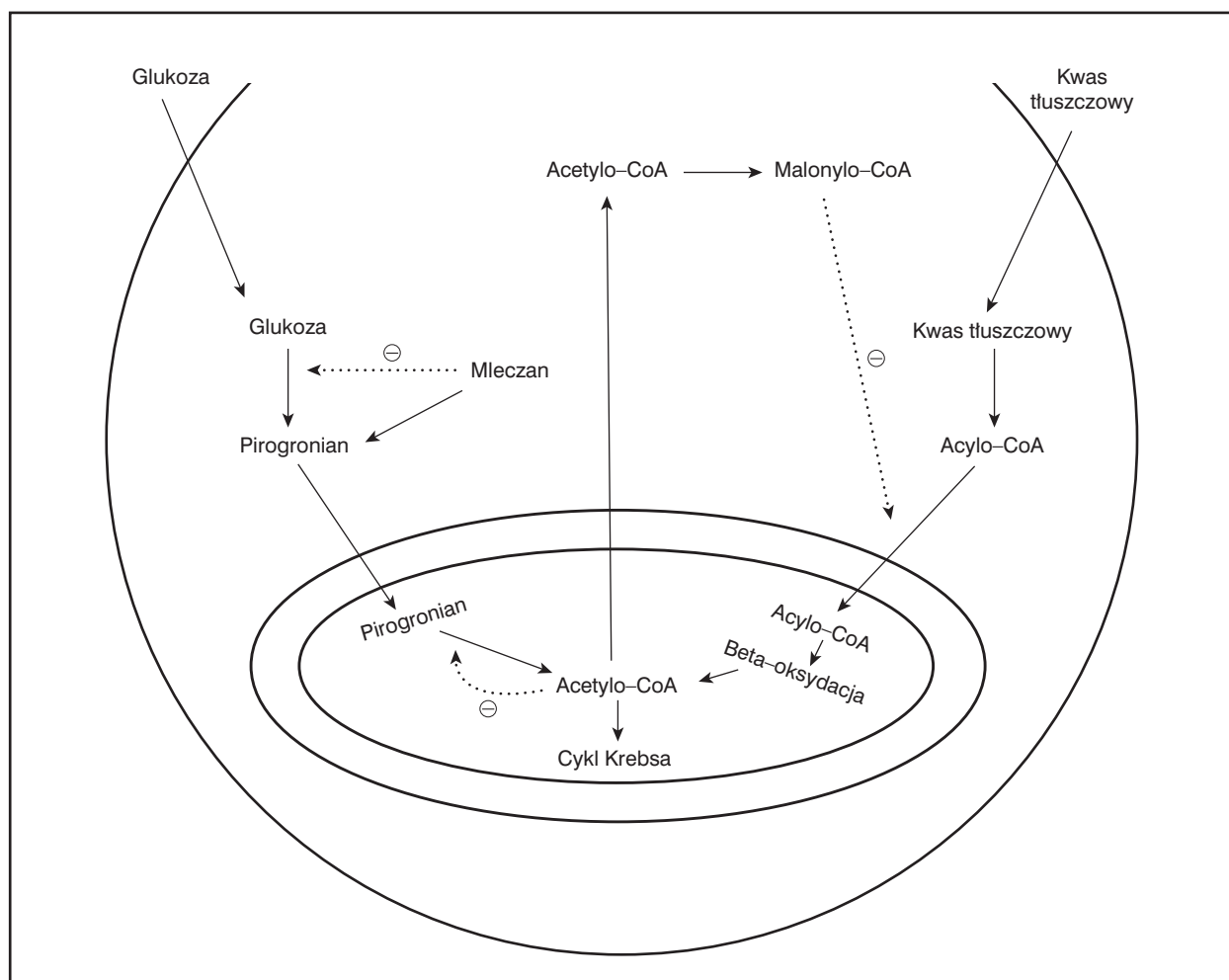
Ciała ketonowe (acetoctan i kwas beta-hydroksymasłowy) przekształcane są w acetylo-CoA. Aktywność enzymów katalizujących tę przemianę w mięśniu sercowym jest wysoka. W przypadku zwiększonej podaży stanowią one główne źródło energii. Ciała ketonowe nie mogą być, jednakże, jedynym źródłem energii dla mięśnia sercowego (26).

Aminokwasy

Mięsień sercowy wykorzystywać może niektóre aminokwasy jako substraty energetyczne. Są to: glutamina, kwas glutaminowy, kwas asparaginowy oraz alanina. To źródło energii nie odgrywa jednakże znaczącej roli (26).

Regulacja wykorzystania poszczególnych substratów energetycznych przez mięsień sercowy

O wykorzystaniu poszczególnych substratów energetycznych przez mięsień sercowy decyduje ich podaż. Hamują one wzajemnie swoje wykorzystanie. Mechanizm tego hamowania przedstawiono w dużym uproszczeniu na rycinie 1. Zwiększony katabolizm kwasów tłuszczowych prowadzi do zwiększenia produkcji i zawartości acetylo-CoA. Acetylo-CoA hamuje aktywność dehydrogenazy pirogronianowej, co z kolei hamuje utlenianie pirogronianu, a więc ogranicza wykorzystanie zarówno glukozy jak też mleczanu. Zwiększonej utylizacji kwasów tłuszczowych towarzyszy zwiększona produkcja cytrynianów. Cytryniany hamują aktywność fosfofruktokinazy, a tym samym wywierają również hamujący wpływ na wykorzystanie glukozy. Zwiększone wykorzystanie glukozy (i mleczanów) hamuje wykorzystanie wolnych kwasów tłuszczowych. Mechanizm tego wpływu jest następujący. Acetylo-CoA, tworzony w zwiększonych ilościach w wyniku katabolizmu pirogronianu, wchodzi do cyklu kwasów trójkarboksylowych. Część jego przekształcana jest także w acetylokarnitynę przy udziale enzymu acylotransferaza karnitynowa i przechodzi do cytozolu, gdzie przy udziale cytozolowej frakcji tegoż enzymu następuje odtworzenie acetylo-CoA. Acetylo CoA ulega następnie karboksylacji i tworzony jest malonylo-CoA. Malonylo-CoA jest bardzo silnym inhibitorem palmitoiltransferazy karnitynowej I, enzymu, który odgrywa kluczową rolę



Ryc.1 Regulacja wykorzystania substratów energetycznych w kardiomiocycie
 Przestrzeń zakreślona podwójną błoną oznacza mitochondrium. Kółko ze znakiem minus oznacza hamowanie

w regulacji domitochondrialnego transportu kwasów tłuszczowych. W efekcie następuje zmniejszenie katabolizmu tych związków. Nadmiar mleczanu hamuje zarówno glikolizę jak też utlenianie kwasów tłuszczowych (4,7,23)

Niedotlenienie

Metabolizm substratów energetycznych w niedotlenionym mięśniu sercowym zależy od stopnia i czasu trwania niedotlenienia. Z omawianego punktu widzenia niedotlenienie dzieli się na trzy stopnie: 1-łagodne do umiarkowanego, 2-niedotlenienie znacznego stopnia, gdy przepływ wieńcowy spada poniżej 30% przepływu w sercu zdrowym i 3-całkowite zamknięcie naczyń (23). Niedotlenienie zwiększa liczbę i aktywność glukotransporterów, a zwłaszcza GLUT 1, w błonie kardiomiocyta. Zwiększa to zdolność mięśnia do ekstrakcji glukozy. Z drugiej strony, zmniejszenie przepływu krwi oznacza zmniejszenie dowozu tego cukru do

obszaru niedokrwionego. W czasie niedotlenienia mniejszego stopnia, dzięki zwiększonej ekstrakcji, rośnie wychwyty glukozy pomimo zmniejszenia przepływu. Przy znacznie zredukowanym przepływie ilość wychwyconej glukozy ulega zmniejszeniu. Nawet umiarkowanemu niedotlenieniu towarzyszy wzmożony rozpad glikogenu i wzrost glikolizy beztlenowej w mięśniu sercowym. Przyjmuje się, że szybkość rozpadu endogenego glikogenu i akumulacja mleczanów w niedokrwionym mięśniu są proporcjonalne do stopnia niedotlenienia. Całkowite przerwanie dopływu krwi sprawia, że jedynym substratem energetycznym jest endogeny glikogen, zaś ATP produkowane jest wyłącznie na drodze glikolizy beztlenowej. Gromadzą się mleczany, skutkiem czego nieperfundowany obszar mięśnia ulega zakwaszeniu (11, 21, 23, 25). Zakwaszenie hamuje glikolizę beztlenową (8). Zmniejszenie dostawy tlenu ogranicza oczywiście możliwość utleniania wolnych kwasów tłuszczowych. Zaznaczyć jednakże należy, że kwasy tłuszczowe skutecznie rywalizują z glukozą o resztki tlenu obecnego w komórce

(28). Niedotlenieniu mięśnia sercowego towarzyszy zwykle znaczny wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi. Rodzi to negatywne skutki w okresie reperfuzji. Napływ kwasów tłuszczowych sprawia, że stają się one głównym źródłem energii. Równocześnie rośnie podaż glukozy, gdyż zarówno liczba jak też aktywność glukotransporterów pozostają podwyższone. Utlenianie glukozy jest jednakże hamowane przez wolne kwasy tłuszczowe. Obserwuje się więc wzrost glikolizy beztlenowej i gromadzenie jonów wodorowych. To z kolei zmniejsza kurczliwość i potęguje uszkodzenie kardiomiocytów. Podjęto zachęcające próby zwiększenia utleniania glukozy i zmniejszenia utleniania kwasów tłuszczowych w tym okresie. Postępowanie to sprowadza się do obniżenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi, hamowania utleniania tych związków oraz do aktywacji dehydrogenazy pirogronianowej. Ten tor terapii niedotlenienia mięśnia sercowego zdaje się stwarzać obiecujące perspektywy (10, 20, 23).

Metabolizm tłuszczów

Jak wspomniano wyżej, niedokrwienie zmniejsza możliwość utleniania wolnych kwasów tłuszczowych przez mięsień sercowy. Jednakże aktywacja tych związków w cytozolu postępuje nadal, z następowym gromadzeniem się acylo-CoA, długołańcuchowych pochodnych acylokarnityny i innych pochodnych kwasów tłuszczowych. W niedotlenionym kardiomiocycie gromadzą się też wolne kwasy tłuszczowe. Głównie wzrasta zawartość kwasu linolowego i arachidonowego. Przyczyną gromadzenia się wolnych kwasów tłuszczowych jest z jednej strony ograniczone wykorzystanie tych związków, z drugiej zaś strony wzmoczona hydroliza lipidów endogennych, a zwłaszcza fosfolipidów. Uważa się, że akumulacja wolnych kwasów tłuszczowych w komórce wywiera wpływ szkodliwy. Tworzone są micelle, które lokalizują się w błonach. Zaburza to funkcje błon (tzw. detergentowe działanie kwasów tłuszczowych). Wywierają one też działanie arytmogenne, zwiększają obszar uszkodzenia, a także upośledzają czynność mechaniczną mięśnia sercowego. W niedotlenionym mięśniu sercowym gromadzą się też triacyloglicerole. Zwłaszcza wokół miejsca niedotlenienia. Równocześnie zachodzi wzmoczona hydroliza tych związków. Jest to spowodowane aktywacją lipazy hormonowrażliwej przez uwolnioną miejscowo noradrenalinę. Równoczesne wzmocnienie syntezy i hydrolizy triacylogliceroli w niedotlenionym kardiomiocycie wskazuje na aktywację cyklu: triacyloglicerole-wolne kwasy tłuszczowe. Ten jałowy cykl zużywa pewną ilość ATP, którego w niedotle-

nionym mięśniu i tak brakuje. Zdaniem większości badaczy, niedotlenienie zwiększa nie tylko hydrolizę fosfolipidów, lecz także zmniejsza ich syntezę, co prowadzi do obniżenia ich zawartości. W komórce nie ma fosfolipidów zapasowych. Przeto obniżenie zawartości tych związków prowadzić musi do upośledzenia funkcji komórki. W niedotlenionej komórce gromadzą się też aktywne produkty hydrolizy fosfolipidów, jak lizofosfolipidy, fosfocholina, diacylglicerole i inne (9, 16, 28).

Cukrzyca

Mięsień sercowy jest tkanką insulinozależną. Hormon ten nasila dokomórkowy transport glukozy na drodze dwóch mechanizmów. Zwiększa liczbę (i prawdopodobnie aktywność) glukotransporterów w błonie komórkowej. Dotyczy to głównie transportera GLUT-4. Insulina aktywuje też heksokinazę. Insulina zwiększa ponadto aktywność syntazy glikogenowej, z następowym wzrostem syntezy glikogenu. Hormon ten aktywuje też fosfofruktokinazę, co prowadzi do zwiększenia glikolizy. Brak jest przekonujących danych o udziale insuliny w regulacji aktywności dehydrogenazy pirogronianowej (4). Insulina bierze bezpośredni i pośredni udział w regulacji metabolizmu wolnych kwasów w mięśniu sercowym. Skutkiem wpływu bezpośredniego jest zmniejszenie utleniania kwasów tłuszczowych. Insulina zwiększa syntezę malonylo-CoA co, jak wspomniano wyżej, prowadzi do hamowania transportu kwasów tłuszczowych do mitochondrium i w efekcie zmniejszenia ich utleniania (23). Insulina hamuje aktywność lipazy hormonowrażliwej w tkance tłuszczowej. Maleje w ten sposób stężenie wolnych kwasów tłuszczowych we krwi, a tym samym ich dostępność dla mięśnia sercowego. W cukrzycy zachodzą ogromne zmiany metabolizmu substratów energetycznych w mięśniu sercowym. Dotyczy to zarówno przemian glukozy jak też tłuszczu. W sytuacji niedoboru insuliny zmniejsza się liczba (i prawdopodobnie aktywność) glukotransporterów w błonie kardiomiocyta. Tym samym zmniejsza się dokomórkowy transport glukozy. Przeciwdziała temu w pewnym stopniu wysokie stężenie glukozy we krwi. Ułatwia ono bowiem przezbłonowy transport glukozy na drodze dyfuzji. W cukrzycy maleje aktywność fosfofruktokinazy, a tym samym szybkość glikolizy. Utlenianie pirogronianu ulega zmniejszeniu z powodu zmniejszonej aktywności dehydrogenazy pirogronianowej. Początkowo sądzono, że aktywność tego enzymu hamowana jest jedynie przez podwyższony, w wyniku wzmoczonego utleniania kwasów tłuszczowych, poziom acetylo-CoA. Stwierdzono jednakże, że aktyw-

↑ transport wolnych kwasów tłuszczowych do komórek
↑ utlenianie wolnych kwasów tłuszczowych
↑ produkcja acetylo-CoA
↓ dokomórkowy transport glukozy
↓ glikoliza
↓ aktywność dehydrogenazy pirogronianowej
↓ utlenianie glukozy i mleczanów

Tab.1 Główne zmiany metabolizmu substratów energetycznych w mięśni sercowym w cukrzycy. Strzałki oznaczają wzrost lub spadek

ność dehydrogenazy pirogronianowej jest obniżona w perfundowanym mięśni sercowym nawet w nieobecności wolnych kwasów tłuszczowych. Wskazuje to na bezpośredni hamujący wpływ niedoboru insuliny na aktywność tego enzymu (22).

Metabolizm tłuszczów

Wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu w cukrzycy sprzyja dokomórkowemu transportowi tych związków. Istnieją dane wskazujące, że w cukrzycy aktywowane są też mechanizmy przezbłonowego i wewnątrzkomórkowego transportu kwasów tłuszczowych. Stwierdzono mianowicie, że w cukrzycy wzrasta w błonie komórkowej mięśnia sercowego zawartość białka o nazwie FAT/CD36. Białku temu przypisuje się udział w transporcie omawianych związków przez błonę komórkową. Stwierdzono też, że zawartość białek wiążących kwasy tłuszczowe w cytoplazmie (FABP) ulega podwyższeniu. Białka te z kolei pełnią prawdopodobnie funkcję transportera kwasów tłuszczowych w wodnym środowisku cytozolu (27, 28). W cukrzycy maleje produkcja malonylo CoA, a tym samym zmniejsza się jego hamujący wpływ na transport kwasów tłuszczowych do mitochondrium. Aktywność dehydrogenazy L(+) 3–hydroksyacylo-CoA, głównego enzymu beta-oksydacji w mitochondriach pozostaje bez zmian bądź wzrasta w cukrzycy (3). W połączeniu ze wzrostem dopływu kwasów tłuszczowych do mitochondrium zapewnia to zwiększone ich utlenianie. W cukrzycy zachodzą też zmiany metabolizmu endogennych lipidów w mięśni sercowym. Rośnie zawartość triacylogliceroli, diacylogliceroli oraz wolnych kwasów tłuszczowych. Istnieją też dane wskazujące, że w cukrzycy znacznym zmianom ulega skład kwasów tłuszczowych li-

pidów sercowych. Zmiany te nie są równoległe do zmian składu kwasów tłuszczowych lipidów osocza(2, 5, 12, 13, 14, 15). Z przyczyn, o których była mowa wyżej, szczególnie niebezpieczny dla integralności kardiomiocyta jest znaczny wzrost zawartości wewnątrzkomórkowej frakcji wolnych kwasów tłuszczowych. Najważniejsze zmiany metabolizmu substratów energetycznych w mięśni sercowym w cukrzycy przedstawiono w tabeli 1.

Jednym z groźnych powikłań cukrzycy jest tzw. miokardiopatia cukrzycowa. Upřednio sądzono, że rozwija się ona w następstwie miażdżycy naczyń wieńcowych. Obecnie przyjmuje się, że przyczyną rozwoju miokardiopatii cukrzycowej są zaburzenia metabolizmu substratów energetycznych w mięśni sercowym. Jak wspomniano wyżej, w cukrzycy rośnie wykorzystanie wolnych kwasów tłuszczowych do produkcji ATP. Pociąga to za sobą zwiększenie zapotrzebowania na tlen. W mięśni sercowym gromadzą się wolne kwasy tłuszczowe oraz ich aktywne biologicznie i toksyczne pochodne. O toksycznym wpływie zwiększonej zawartości kwasów tłuszczowych w komórce wspomniano wyżej. Rozwijają się też inne zmiany, z których najważniejsze prowadzą do zmiany metabolizmu wewnątrzkomórkowego wapnia. Stwierdzono mianowicie hamowanie aktywności szeregu enzymów, jak Ca^{++} -ATPaza zlokalizowana w retikulum sarkoplazmatycznym, $Na^+ K^+$ ATPaza, pompa wapniowa w błonie komórkowej, hamowanie transportera ATP w mitochondrium, zwiększone uwalnianie wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych. Skutkiem tych zmian jest przeładowanie komórki jonami wapnia. To z kolei prowadzi do zmiany przepuszczalności błony komórkowej, aktywacji szeregu proteaz, fosfolipaz i enzymów lizosomalnych, zwiększenia ilości wapnia w mitochondrium, obniżenia zasobów ATP, i w efekcie indukuje rozwój zmian prowadzących do uszkodzenia mięśnia (1, 18, 19).

Streszczenie

Przedstawiono najważniejsze dane o wykorzystaniu substratów energetycznych przez mięsień sercowy zdrowy, w chorobie niedokrwiennej oraz w cukrzycy. Mięsień sercowy posiada unikatową zdolność do: (a) wykorzystywania różnych substratów energetycznych i (b) natychmiastowej zmiany substratu energetycznego. Może on czerpać energię z glukozy, wolnych kwasów tłuszczowych, kwasu mlekowego, ciał ketonowych a nawet z aminokwasów. Głównym czynnikiem determinującym wykorzystanie poszczególnych substratów w sercu zdrowym jest ich podaż. W okresie poposiłkowym, około 70% energii czerpane jest z meta-

bolizmu wolnych kwasów tłuszczowych. Pozostała część pochodzi głównie z metabolizmu glukozy. Wykorzystanie substratów w mięśni niedotlenionym zależy od stopnia i czasu trwania niedotlenienia. W okresie niedotlenienia zwiększa się wykorzystanie glukozy oraz endogenego glikogenu. W niedotlenionym kardiomyocycie gromadzą się różne ciała tłuszczowe. W okresie reperfuzji rośnie wykorzystanie wolnych kwasów tłuszczowych. W cukrzycy zmniejsza się zużycie glukozy wzrasta natomiast utlenianie wolnych kwasów tłuszczowych. W mięśni sercowym gromadzą się tri- oraz diacyloglicerole a także wolne kwasy tłuszczowe. Przyjmuje się, że główną przyczyną miokardiopatii cukrzycowej są zaburzenia metabolizmu tłuszczu w mięśni sercowym w cukrzycy.

Summary

The principal data on utilization of the energy substrates by the healthy, ischemic and diabetic heart muscle have been presented. The heart possesses the unique ability: (a) to utilize different energy substrates, and (b) to shift immediately from one energy substrate to another. The heart can utilize glucose, free fat-

ty acids, lactate, ketones and even aminoacids. The major factor which determines utilization of particular energy substrate by the healthy heart is its supply. In the postprandial state, free fatty acids provide about 70% of energy. The remaining part is provided mainly by glucose. The utilization of energy substrates by the ischemic heart depends on the degree and duration of ischemia. Generally, the ischemic heart relies mostly on utilization of the blood glucose and endogenous glycogen. However, during the reperfusion period, the utilization of free fatty acids is increased. There is an accumulation of different fat metabolites in the ischemic cardiomyocyte. In diabetes, the utilization of glucose is decreased and the utilization of free fatty acids increases. The content of tri-, and diacylglycerols and free fatty acids increases in the diabetic heart. It is assumed that the disturbances in metabolism of fat are the main cause of the diabetic cardiomyopathy.

Adres autora:

*Zakład Fizjologii Akademii Medycznej
ul. Mickiewicza 2
15-230 Białystok*

Piśmiennictwo:

1. Bell DSH.: Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care* 1995; 18, 708714; 2. Chattopadhyay J., Thompson EW., Schmid HH.: Elevated levels of nonesterified fatty acids in the myocardium of alloxan diabetic rats. *Lipids* 1990, 25: 307-310; 3. Chen V., Ianuzzo D., Fong BC., Spitzer JJ.: The effects of acute diabetes on myocardial metabolism in rats. *Metabolism* 1984, 33: 1078-1084; 4. Depre Ch., Rider MH., Hue L.: Mechanism of control of heart glycolysis. *Eur J Biochem* 1998, 258: 277-290;
5. Dhalla NS., Elimban V., Rupp H. Paradoxical role of lipid metabolism in heart function and dysfunction. *Mol Cell Biochem* 1992, 116: 3-9.; 6. Garcia C., Goldstein JL., Pathak RK., Anderson RGW., Brown MS.: Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates: Implications for the Cori cycle. *Cell* 1994, 76: 865-873; 7. Grynberg A., Demaison L.: Fatty acid oxidation in the heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996, 28 (Suppl 1) S11-S17; 8. Guth BD., Wisneski JA., Neese RA., White FC., Heusch G., Mazer CD.: Myocardial lactate release during ischemia in swine. Relation to regional blood flow. *Circulation* 1990, 81: 1948-1956; 9. Hendrickson SC., Louis JD., Lowe JE., Abdel-aleem S.: Free fatty acid metabolism during myocardial ischemia and reperfusion. *Mol Cell Biochem* 1997, 166: 85-94.
10. Lopaschuk GD., Belke DD., Gamble J., Itoi T., Schänkeess BO.: Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochem Biophys Acta* 1994, 1213: 263-276; 11. Lopaschuk GD., Stanley WC.: Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation* 1997, 95: 313-315; 12. Murthy VK., Shipp JC.: Accumulation of myocardial triacylglycerols in ketotic diabetes. *Diabetes* 1977, 26: 222-229; 13. Nawrocki A., Górka M., Wójcik B., Bustowska A.: Effect of streptozotocin diabetes on fatty acid content and composition of the heart lipids in the rat. *Rocz Akad Med B-stok* 1999, 44: 170-179; 14. Okumura K., Akiyama N., Hashimoto H., Ogawa K., Satake T.: Alteration of 1,2-diacylglycerol content in myocardium from diabetic rats. *Diabetes* 1988, 37: 1168-1172.
15. Okumura K., Nishiura T., Shimizu K., Iwama Y., Kondo J., Hashimoto H., Ito T.: Fatty acid composition in 1,2-diacylglycerol of diabetic and insulin-treated diabetic rat hearts. *Jpn Heart J* 1991, 32: 667-673; 16. Oliver MF., Opie LH.: Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994, 343: 155-158; 17. Randle PJ.: Fuel selection in animals. *Biochem Soc Trans* 1986, 14: 799-806; 18. Rodrigues B., Cam MC., McNeill JH.: Myocardial substrate metabolism: implications for diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1995, 27: 169-179; 19. Rodrigues B., Cam M C., McNeill J H.: Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998, 180: 53-57.
20. Rovetto MJ., Lamberton WF., Neely JR.: Mechanism of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts. *Circ Res* 1975, 37: 742-751; 21. Stanley WC., Hall JL., Stone CK., Hacker TA.: Acute myocardial ischemia causes a transmural gradient in glucose extraction but not glucose uptake. *Am J Physiol* 1992, 262: H91-H96; 22. Stanley WC., Lopaschuk GD., McCormack JG.: Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997, 34: 25-33; 23. Stanley WC., Lopaschuk GD., Hall JL., McCormack JG.: Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 1997, 33: 243-257; 24. Stephens J., Pilch P.: The metabolic regulation and vesicular transport of GLUT4, the major insulin-responsive glucose transporter. *Endocr Rev* 1995, 16: 529-546.
25. Tardy-Cantalupi I., Montessuit Ch., Papageorgiou I., Remondino-Müller A., Assimacopoulos-Jeannet F., Morel DR., Lerch R.: Effect of transient ischemia on the expression of glucose transporters GLUT-1 and GLUT-4 in rat myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1999, 31: 1143-1155; 26. Taegtmeyer H.: Principles of fuel metabolism in heart muscle. W: J. W. De Jong: Myocardial energy metabolism. Martinus Nijhoff Publishers, 1988, 17-34. Dordrecht, Boston, Lancaster; 27. Van der Vusse GJ., Van Bilsen M., Glatz JFC.: Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. *Cardiovasc Res* 2000, 45: 279-293; 28. Van der Vusse GJ., Glatz JFC., Stam HCG., Reneman RS.: Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart. *Physiol Rev* 1992, 72: 881-940.



lek. P. Krzyżak, dr med. A. Mamcarz, prof. dr hab. med. M. Dłużniewski,
prof. dr hab. med. M. Kuch, lek. M. Janiszewski

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u pacjentów ze świeżym zawałem serca; test obciążenia glukozą – badanie rutynowe czy uzupełniające? Doniesienie wstępne

Wstęp

Z jednej strony powszechnie wiadomo, że cukrzyca (DM) jest niezależnym i jednym z najważniejszych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (CAD) (1, 2). Z licznych powikłań narządowych cukrzycy, właśnie powikłania związane z układem sercowo-naczyniowym należą do najczęstszych i najgroźniejszych (1). W przeciwieństwie do palenia tytoniu, hipercholesterolemii czy otyłości, cukrzyca jest czynnikiem, którego nie można wyeliminować, ale intensywnym leczeniem można łagodzić jej odległe skutki. Z drugiej strony wiadomo, że stres zawałowy sam w sobie może być powodem manifestacji utajonych zaburzeń tolerancji glukozy. Powinniśmy mieć świadomość, że 25% pacjentów z upośledzoną gospodarką węglowodanową z czasem rozwija pełnoobjawową cukrzycę, a ledwie 30% wraca do zdrowia (3). Pozostałe 45% pacjentów nadal manifestuje objawy nietolerancji, co z czasem może doprowadzić do groźnych powikłań w układzie sercowo-naczyniowym. Przemawia to na korzyść konieczności wczesnego wykrywania zaburzeń tolerancji glukozy, szczególnie u pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału serca. Na ten czynnik nakłada się niejednokrotnie wiele innych, takich jak hipercholesterolemia czy otyłość, istotnie pogarszając rokowanie. Na tym etapie wykrycie zaburzeń metabolicznych pozwala na szybkie włączenie lecze-

nia celem prewencji wtórnej kolejnych ostrych epizodów wieńcowych.

Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zawału serca (AMI) oraz niestabilnej dusznicy bolesnej (UAP). Ocenie poddano też związek nieprawidłowości tolerancji glukozy z wiekiem, płcią, wskaźnikiem masy ciała (Body Mass Index - BMI) oraz innymi wyznacznikami zaburzeń metabolicznych, takimi jak hipercholesterolemia i hipertrójglicerydemia.

Materiały i metoda

Badaniem objęto grupę kolejnych 99 osób (17 kobiet, 82 mężczyzn w wieku 34–81 lat, średnia 56,9 lat) hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Opieki Kardiologicznej Kliniki Kardiologii II Wydziału Lekarskiego z powodu AMI bądź UAP. W dniu przyjęcia do szpitala pacjentom tym oznaczono, oprócz badań rutynowych, stężenie trójglicerydów oraz cholesterolu całkowitego.

Stężenie glukozy oznaczano metodą enzymatyczną, przy pomocy oksydazy glukozy, a następnie peroksydazy w obecności buforu

fosforanowego. Intensywność czerwonego zabarwienia powstałego związku jest proporcjonalna do stężenia glukozy i oceniana przy długości fali 500 nm wobec próby zerowej. Stężenie cholesterolu oznaczano metodą Błaszczyszyna, opartej na próbie Libermana i Burchardta. Cholesterol w obecności bezwodnika kwasu octowego, lodowatego kwasu octowego, stężonego kwasu siarkowego tworzy polimeryczne, nienasycone węglowodory o niebiesko-zielonym zabarwieniu. Natężenie tego zabarwienia mierzono fotometrycznie wobec próby zerowej przy długości fali 620 nm. Oceny stężenia trójglicerydów dokonywano metodą enzymatyczną. W wyniku ciągu reakcji powstawała pochodna chinonoiminy - związek barwy czerwonej, którego stężenie było wprost proporcjonalne do stężenia trójglicerydów i oceniane wobec próby zerowej przy długości fali 500 nm.

Wszystkim pacjentom wyliczano także BMI wg wzoru: masa ciała (kg)/wzrost (m²) (4). Z badania wykluczono chorych z wywiadem DM oraz tych, u których w ostrej fazie AMI rozpoznano DM. Po okresie względnej normalizacji stanu klinicznego, tj. około 14. doby, ponownie oznaczano lipidogram oraz wykonywano test obciążenia glukozą (glucose tolerance test - GTT). Test był wykonywany rutynowo u każdego pacjenta; decyzja o wykonaniu testu nie zależała od oznaczanych na czczo wartości stężenia glukozy. Test rozpoczynano pobraniem na czczo próbki krwi żyłnej. Następnie pacjentom podawano do wypicia 75 g glukozy rozpuszczonej w 250 ml H₂O. Po upływie 60, a następnie 120 minut testu, ponownie pobierano próbkę krwi żyłnej celem oznaczenia stężenia glukozy w osoczu. Nietolerancję glukozy (GI) lub DM rozpoznawano wg kryteriów zalecanych przez Światową Organizację Zdrowia (4).

W grupie badanej analizie poddano obecność innych zaburzeń metabolicznych, takich jak hipertrójglicydemia i hipercholesterolemia i zestawiono je z wynikami GTT. Podobnemu zestawieniu poddano związek nieprawidłowości tolerancji glukozy w zależności od BMI oraz wieku i płci badanych pacjentów.

Wyniki oceniano statystycznie przy pomocy specjalistycznego programu komputerowego Medistat, używając testu chi-kwadrat oraz t-Studenta.

Wyniki

Zaburzenia tolerancji glukozy (DM i/lub GI) stwierdzono u 45 osób (45,45%), w tym DM *de novo* rozpoznano u 8 osób, co stanowiło 8% badanej grupy. Podkreślenia wymaga fakt, iż tylko u co trzeciego pacjenta poziom glikemii na czczo był prawidłowy. Średnie stężenie glukozy na czczo w grupie osób z nieza-

burzoną gospodarką węglowodanową wynosiło 97,36 mg%. U osób z DM i/lub GI średnie stężenie glukozy było wyraźnie wyższe i wynosiło 113,05 mg%. Różnice pomiędzy grupami nie były jednak statystycznie istotne.

Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 40,4% pacjentów badanej grupy. W grupie pacjentów, u których stwierdzono DM i/lub GI, odsetek ten sięgał 60%. Analizowano również częstość występowania zaburzeń tolerancji glukozy w zależności od płci, lecz nie znaleziono tu statystycznie istotnych korelacji. Próbowano jednocześnie udowodnić zależność pomiędzy występowaniem zaburzeń tolerancji węglowodanów a zaburzeniami metabolizmu lipidów. Średnie stężenie trójglicerydów w badanej grupie wynosiło 158,7 mg%. W grupie pacjentów z DM i/lub GI stężenie to wynosiło 154,6 mg%, natomiast w grupie z prawidłową tolerancją glukozy 165,5 mg%. Grupy te nie różniły się istotnie. Podobną zależność obserwowano analizując współistnienie DM i/lub GI z zaburzeniami metabolizmu cholesterolu. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego w badanej grupie wynosiło 204,6 mg%. W grupie pacjentów z DM i/lub GI wynosiło 204,2 mg%, a grupie pacjentów bez zaburzeń tolerancji węglowodanów było wyraźnie niższe (189,3 mg%); różnica ta nie była znamienista statystycznie.

Udowodniono natomiast wzrost częstości występowania upośledzonego metabolizmu węglowodanów wraz z wiekiem oraz ze wzrostem BMI. Pacjentów podzielono na trzy kategorie wiekowe. Analiza każdej z tych grup pokazała wzrost częstości występowania DM i/lub GI u starszych pacjentów. Średnia wartość BMI w badanej grupie wynosiła 26,9. W grupie pacjentów z DM i/lub GI wartość BMI była wyższa i wynosiła 27,75, podczas gdy w grupie pacjentów, u których nie stwierdzono zaburzeń tolerancji węglowodanów, wartość ta wynosiła 26,59. Grupy te nie różniły się istotnie. Omówione wyniki ilustrują tabele.

	Norma	DM i/lub GI
Mężczyźni	44	38*
Kobiety	10	7*

Tab.1 Występowanie zaburzeń tolerancji węglowodanów (DM i/lub GI) w zależności od płci
* NS

Grupa pacjentów	r
wyjściowa LVM ≤125 g/m ²	
wyjściowa LVM > 125 g/m ²	

Zmiana LVM w stosunku do badania wwiściowego
Tab.2 Występowanie zaburzeń tolerancji węglowodanów (DM i/lub GI) w zależności od wieku
*** p<0.0001, **p<0.001, *p<0.01

	Norma	DM i/lub GI
< 25	27	6* (18,2%)
25-30	22	29** (56,8%)
> 30	5	10** (66,7%)

Tab.3 Występowanie zaburzeń tolerancji węglowodanów (DM i/lub GI) w zależności od wskaźnika masy ciała (BMI)

**p<0,001, *p<0,01

Dyskusja

Zmiany metaboliczne zachodzące podczas stresu zawałowego, zwane potocznie „burzą metaboliczną”, są zjawiskiem znanym i opisywanym przez wielu autorów. Podobny wpływ na metabolizm mają także inne „stresory”, takie jak np. infekcje czy rozległe urazy. Stres związany z zawałem wpływa nie tylko na zmiany profilu lipidów (5), może powodować także manifestację utajonych zaburzeń tolerancji węglowodanów. Objawia się to podwyższonymi poziomami glikemii i obniżoną sekrecją insuliny (6). Jak do tego dochodzi? Udowodniono, że stymulacja α -receptora komórki B wysp Langerhansa, bądź nadmierna ich reaktywność – hamuje sekrecję insuliny i jest odpowiedzialna za nieobecność ostrej fazy wydzielania insuliny po stymulacji glukozą (7). Nie jest to jedyny mechanizm próbujący tłumaczyć zjawisko upośledzenia wykorzystania glukozy w trakcie AMI. Istnieją prace sugerujące, iż nietolerancja węglowodanów w ostrej fazie zawału nie jest skutkiem hamowania wydzielania insuliny, ale efektem zaburzeń obwodowego jej wykorzystania (8). W tym miejscu należy wspomnieć o dwóch koncepcjach. Według pierwszej z nich u podłoża etiopatogenezy cukrzycy leży defekt glukoreceptora (9). Równoległe przyjmuje się znaczne podobieństwo, lub wręcz identyczność receptora adrenergicznego z glukoreceptorem. Blokowanie glukoreceptora może być spowodowane zbyt wysokim stężeniem katecholamin we krwi. Okazuje się, że powyższy mechanizm nie jest jedyny. Opisywano chorych, u których w okresie pierwszych dób zawału stwierdzano upośledzoną tolerancję węglowodanów przy prawidłowym lub wysokim wydzielaniu insuliny (9). Zjawisko to nie zostało jeszcze w pełni wyjaśnione. Sugeruje się, że wskutek wzmożonej aktywacji układu adrenergicznego, która prowadzi do wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) i ciał ketonowych, dochodzi do obniżenia koncentracji i powinowactwa receptorów insulinowych. W konsekwencji upośledzone zostaje wykorzystanie glukozy poprzez zmniejszenie efektu błonowego insuliny (nawet przy jej wysokich stężeniach), a tym samym przez blokowanie wewnątrzkomórkowych ciągów enzymatycznych (9).

Kolejnymi czynnikami wpływającymi na zaburzenia tolerancji glukozy przy wysokiej secrecji insuliny są hormony, działające antagonistycznie w stosunku do insuliny. Przykładem jest glukagon, którego nadmierna sekrecja miałaby być efektem niedostatecznego przenikania glukozy do wnętrza komórek A₂ wysp Langerhansa i zablokowania jej wewnątrzkomórkowego wykorzystania, co jest główną przyczyną zwiększonej glukoneogenezy (10, 11). Upośledzenie metabolizmu glukozy w komórkach przedniego płata przysadki i podwzgórza oraz silny stres powodują zwiększone wydalanie hormonu wzrostu. Działanie obwodowe hormonu wzrostu odbywa się za pośrednictwem mediatora – somatomedyny, która zwana „atypical insulin” konkuruje z „prawdziwą” insuliną w bezpośrednim oddziaływaniu na receptory tkankowe (12). Wszystkie te mechanizmy swoje podłoże mają we wzmożonej aktywności układu adrenergicznego. Przypuszczalnie dlatego w obserwacji odległej u 30% pacjentów, po ustąpieniu „burzy metabolicznej”, gospodarka węglowodanowa powraca do stanu sprzed incydentu wieńcowego.

Powszechnie wiadomo, że wszelkie postaci upośledzonej tolerancji glukozy (w tym DM) powodują większą zapadalność, chorobowość, umieralność i śmiertelność z powodu CAD (2). W dużym badaniu francuskim przeprowadzonym na 1177 osobach wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca zarówno w grupie chorych z NIDDM jak i u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy (13). Dlatego też zwalczanie hiperglikemii u pacjentów już obciążonych przebyłym zawałem serca jest ważnym elementem w prewencji wtórnej. Tym bardziej, gdy zaburzeniom gospodarki węglowodanowej towarzyszą inne czynniki ryzyka. Warto podkreślić fakt dość często stwierdzanych prawidłowych poziomów glikemii na czczo u pacjentów hospitalizowanych z powodu AMI. Z wyżej przedstawionych danych wynika, że aż u 1/3 pacjentów z rozpoznawaną nietolerancją węglowodanów stwierdzano prawidłowe wartości glikemii na czczo. Nie dajmy się więc zwieść ogólnie przyjętą „normą”.

Część autorów sugeruje wspólny genotyp dla DM i miażdżycy. Dowodem potwierdzającym niniejszą tezę miałyby być określone zaburzenia metaboliczne występujące w obu jednostkach chorobowych, jak np. wspomniana wcześniej zwiększona przemiana FFA, prowadząca do obniżenia tolerancji glukozy i w konsekwencji do hiperinsulinizmu. Jest to jedno z zaburzeń leżących u podstaw patogenezy miażdżycy. Dzieje się tak, gdyż nadmiar insuliny stymuluje biosyntezę lipidów w ścianie tętnic i zwiększa zużycie tlenu w błonie wewnętrznej. Drugi mechanizm, również spoty-

kany w klinice CAD, to zmniejszona sekrecja insuliny. Wiadomo, że niedobór insuliny może powodować nadmierne uwalnianie FFA i zwiększenie wątrobowej produkcji trójglicerydów. Zmniejszony poziom tego hormonu upośledza również aktywność lipazy lipoproteinowej, przez co obniża eliminację z krwi lipoproteidów. I tak powstaje błędne koło wzajemnie przenikających się reakcji, w konsekwencji prowadzących do progresji zmian miażdżycowych (14).

Właśnie dlatego w niniejszej pracy próbowaliśmy znaleźć korelację pomiędzy upośledzeniem tolerancji węglowodanów a zaburzeniami gospodarki lipidowej. Takiej zależności jednak nie udało się udowodnić. Być może ma to związek ze wzmożoną aktywacją układu adrenergicznego, która, jak wspomniano wcześniej, zaburza profil lipidowy w ostrej fazie zawału (5). Być może oznaczenie stężeń lipidów po ustąpieniu okresu burzy metabolicznej pozwoliłoby znaleźć istotne i zrozumiałe z punktu widzenia patofizjologii zależności między zaburzoną gospodarką węglowodanową i lipidową.

Nie dziwi fakt wzrostu częstości występowania zaburzeń tolerancji glukozy wraz z wiekiem oraz wskaźnikiem masy ciała, tym bardziej, że bardzo często oba te czynniki występują w ścisłym związku ze sobą. Wiąże się to niewątpliwie ze zwolnieniem tempa metabolizmu, któremu towarzyszy wzrost insulinooporności. Ten ostatni element jako niezależny czynnik ryzyka CAD, jest kolejnym elementem przemawiającym za szybkim rozpoznawaniem i leczeniem stanów hiperglikemii. Obecnie w naszej Klinice trwają badania nad tym zagadnieniem.

Kolejne pytanie dotyczy czasu: kiedy należy wykonać test obciążenia glukozą? Niektórzy autorzy twierdzą, iż nie warto wykonywać oznaczenia stężenia glukozy na czczo przed upływem 6 tygodni od wystąpienia czynnika stresogennego jakim może być AMI, nie mówiąc już o wykonaniu GTT w tym okresie (3). Nam jednak wydaje się, że optymalnym momentem wykonania GTT jest okres względnej stabilizacji, tj. około 14. doby hospitalizacji. Mając świadomość, że z czasem „burza metaboliczna” ulega wyciszeniu, sugerujemy weryfikację wyniku po upływie około 6 miesięcy od dokonania się zawału. Nasi pacjenci podlegają opiece Kliniki i taką weryfikację prowadzimy. Wstępne wyniki potwierdzają naszą sugestię. Pacjenci ci nadal wymagają leczenia hipoglikemizującego, choć dawki leków niejednokrotnie ulegają zmniejszeniu. Tylko nieliczni pacjenci mogli zrezygnować z leków, lecz z zachowaniem diety cukrzycowej. W naszym materiale jedynie co piąty pacjent nie wymagał wspomagania diety lekami hipoglikemizującymi w okresie odległym. Decyzje terapeutyczne

dietetyczne podejmowane były na podstawie kilkakrotnych pomiarów stężenia glukozy, zwanego w naszej Klinice półprofilem glikemii. Ważną wydaje się informacja, iż u żadnego pacjenta nie było potrzeby leczenia insuliną. Podkreślenia wymaga fakt korzyści płynących ze stosowania diety cukrzycowej u każdego pacjenta, u którego wykryto nawet subtelne nieprawidłowości w tolerancji glukozy. Nie wiadomo, który z nich z czasem rozwinie pełnoobjawową DM. A dieta cukrzycowa w swej formie niewiele odbiega od diety kardiologicznej. Oparta jest na ograniczeniu cukrów prostych na korzyść węglowodanów złożonych, wyeliminowaniu tłuszczów zwierzęcych, a stosowania tłuszczów roślinnych. Dieta ta będzie więc (oprócz działania hipoglikemicznego) miała działanie m.in. antyaterogenne, co będzie kolejnym punktem w prewencji CAD u tych chorych.

Na podstawie powyższych wyników na plan pierwszy wysuwa się jeden zasadniczy wniosek: otrzymując z laboratorium prawidłowy wynik glikemii na czczo nie należy utracić czujności. Jesteśmy przekonani, że każdemu pacjentowi hospitalizowanemu z powodu ostrego epizodu wieńcowego należy wykonać test obciążenia glukozą, celem oceny tolerancji węglowodanów. Jeszcze raz podkreślamy, że wczesne wykrycie zaburzeń metabolizmu węglowodanów pozwala na szybsze zastosowanie diety oraz włączenie leczenia hipoglikemizującego, a tym samym wyeliminowanie jednego z podstawowych czynników ryzyka, a przynajmniej zminimalizowanie jego odległych powikłań.

Wnioski

1. Zaburzenia tolerancji glukozy występują u prawie połowy pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zawału serca.
2. Częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanów była istotnie zależna od wieku i wskaźnika masy ciała.
3. Test obciążenia glukozą powinien być wykonywany u każdego pacjenta hospitalizowanego z powodu ostrego zawału serca, nawet w przypadku prawidłowego stężenia glukozy na czczo.

Streszczenie

Cukrzyca jest jednym z ważnych, niezależnych czynników ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca i zawału serca. Wiadomo również, że stres towarzyszący ostremu zawałowi serca może powodować liczne zaburzenia metaboliczne, w tym również w zakresie przemian węglowodanowych.

Celem tej pracy jest oszacowanie częstości występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zawału serca lub niestabilnej dusznicy bolesnej, jak również ocena związku pomiędzy częstością występowania zaburzeń tolerancji glukozy a wiekiem, płcią, stężeniem lipidów i wskaźnikiem masy ciała (BMI).

Metodyka: Do chwili obecnej analizie poddano 99 pacjentów (82 mężczyzn), w wieku 34–81 lat (śr. 56,9 lat), bez wcześniej rozpoznawanych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, hospitalizowanych w naszej Klinice z rozpoznaniem ostrego zawału serca lub niestabilnej dusznicy bolesnej. U wszystkich pacjentów w 1. dobie oznaczano stężenie glukozy na czczo i lipidogram, zaś w 14. dobie wykonywano test obciążenia glukozą i ponownie oznaczano stężenia lipidów oraz obliczano wskaźnik BMI. Wyniki oceniano statystycznie używając testu chi-kwadrat oraz t-Studenta.

Wyniki: Zaburzenia tolerancji glukozy (cukrzycę lub nietolerancję glukozy) stwierdzono u 45 osób (45,45%). Jedna trzecia z tych chorych miała prawidłowe stężenie glukozy na czczo. Zaburzenia tolerancji glukozy stwierdzano znamienne statystycznie częściej u chorych z nadwagą (przy BMI < 25 – 18,2%; BMI 25–30 – 56,8%; BMI > 30 – 66,7%), oraz w grupie osób starszych (poniżej 45 lat – 14,2%; 46–60 lat – 24,2%; ponad 60 lat – 67,3%). Nie stwierdzono istotnych związków pomiędzy występowaniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej a hiperlipidemią i płcią pacjentów.

Wnioski: Zaburzenia tolerancji glukozy występują u prawie połowy chorych z ostrym zawałem serca, występują one częściej w starszych grupach wiekowych i u osób z nadwagą. Test obciążenia glukozą powinien być wykonywany u każdego pacjenta z ostrym zawałem serca, nawet w przypadku prawidłowego stężenia glukozy na czczo.

Summary

Diabetes mellitus is an independent factor of coronary artery disease and myocardial infarction. It is known that infarction stress could

be a reason of many metabolic disorders including glucose intolerance. The aim of this study was to estimate the frequency of carbohydrate metabolism disorders in patients with acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina pectoris (UAP). We analysed also relation among glucose metabolic disorders and age, sex, body mass index (BMI), lipid plasma concentration.

Methods: 99 consecutive patients (82 men), aged from 34 to 81 years (mean age 56,9), without history of diabetes mellitus or glucose intolerance, admitted to CCU with AMI or UAP, were analysed. During first 24 hours serum lipid concentration and fasting glucose test were performed. After 14 days standard glucose tolerance tests was performed and BMI was calculated. The statistical analysis was performed using conventional chi-square test and t-Student test.

Results: Diabetes mellitus or glucose intolerance was confirmed in 45 patients (45,45%), in one-third of them with fasting glucose test within normal limits. Frequency of glucose metabolic disorders were significantly higher in patients with overweight (BMI < 25 – 18,2%; BMI 25–30 – 56,8%; BMI > 30 – 66,7%) and in patients over 60 years (< 45 years – 14,2%; 46–60 years – 24,2%; > 60 – 67,3%). There were no dependence between diabetes mellitus or glucose intolerance and lipids disorders or sex.

Conclusions: Diabetes mellitus or glucose intolerance was confirmed in almost half of patients suffering from acute myocardial infarction or unstable angina pectoris. There were more frequent in overweighted patients and in elderly. Glucose tolerance test should be performed in every patient suffering from AMI or UAP, despite of fasting glucose test within normal limits

Adres autora:

*Katedra i Klinika Kardiologii II WL AM
Wojewódzki Szpital Bródnowski
ul. Kondratowicza 8
03-242 Warszawa*

Piśmiennictwo:

1. J. Tator: Powikłania cukrzycy, PZWL, Warszawa, 1995.
2. A. Mamcarz: Choroba niedokrwienna serca u osób z cukrzycą - inna, czy taka sama? Choroba niedokrwienna serca. Co lekarz wiedzieć powinien? Red. M. Dłużniewski, Fundacja „Dla serca” Warszawa, 1998.
3. P. Hillson: Cukrzyca - praktyczne zasady opieki, (-medica press, 1997.
4. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee. Diabetes Care, 1997, 20, 1183.

5. M. Młotek, A. Mamcarz, P. Krzyżak i wsp.: Plasma cholesterol concentration is diminished during hospital period of acute myocardial infarction - a possible influence of infarction stress. *Atherosclerosis*, 1997, 134,44. 6. A. Natali i wsp: Effects of acute α 2-blockade on insulin action and secretion in humans. *Am. J. Physiol. Jan*, 274: 1Pt, E57-64. 7. D. Kamińska: Wpływ blokowania zakończeń adrenergicznych typu α i β oraz stymulacji i blokowania cholinergicznyc zakończeń typu muskarynowego na insulinemię i glikemię u ludzi zdrowych i chorych na cukrzycę. Praca doktorska, 1978. 8. M. A. Rahman i wsp: Carbohydrate tolerance status in patients with myocardial infarction. *Z Naturforsch*, 1990 Jan-Feb, 45: 1-2, 125-8. 9. E. Biró: Zaburzenia tolerancji glukozy w ostrej fazie zawału serca i w okresie rekonwalescencji. Praca doktorska, 1979.
10. R. H. Unger, L. Orci: The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet*, 1075,1,14. 11. D. Gefel i wsp.: Glucagon-like peptide-1 structure, function and potential use fo NIDDM. *Isr. J. Med. Sci.*, 1997 Oct, 33:10, 690-5. 12. W. Kozłowski: Sekrecja insuliny i hormonu wzrostu w zawałe serca. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1976,56,45. 13. P. Gourdy et all: Cardiovascular risk factors and glucose tolerance in representative sample of southern France. *Atherosclerosis*,1997,4P,62. 14. D. E. Moller: *Insulin resistance*. Wiley&Sons, England, 1993.



lek. E. Herdzik,



prof. dr hab. med. E. Szmatłoch

Przerost lewej komory serca jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo- naczyniowego

Wyniki wielu badań epidemiologicznych wykazują, iż przerost lewej komory serca (LVH) jest silnym, niezależnym od innych, czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, nagłej śmierci sercowej, niewydolności serca i udaru mózgu (3, 8, 13, 19, 22). Na podstawie badania echokardiograficznego ocenia się, że u 20-50% chorych na nadciśnienie tętnicze masa lewej komory serca przekracza wartości przyjęte za górne granice normy (23, 25). Badania dużych grup chorych często wykazywały cechy przerostu mięśnia lewej komory, nawet u pacjentów z nadciśnieniem granicznym. Rozpoznanie LVH u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym w przybliżeniu trzykrotnie zwiększa ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego (10, 19, 25).

Przerost lewej komory serca można zdefiniować jako nieprawidłowy wzrost masy lewej komory, do wartości przekraczającej 95 centyli masy stwierdzanej u osób zdrowych (23). Przez wiele lat przerost lewej komory serca rozpoznawano za pomocą elektrokardiografii. Jednak, pomimo stosunkowo wysokiej swoistości i wciąż udoskonalanych kryteriów wykrywania LVH, jest to jednak metoda mało czuła (9, 15, 21, 23). Możliwość dokładnego określenia masy lewej komory dała echokardiografia, co potwierdziły badania porównujące zmierzoną echokardiograficznie masę lewej komory z wynikami badań autopsyjnych (13, 23).

W tab. 1 przedstawiono metody stosowane w diagnostyce przerostu lewej komory serca (15, 20, 21).

W chwili obecnej badanie echokardiograficzne w prezentacji M-mode stanowi „złoty standard” w ocenie LVH (1, 9). Masę lewej komory można obliczyć wg wzoru zaproponowanego przez konwencję Penn (20, 21):

$$LVM = 1,04 [(IVS + LVID + PWT)^3 - LVID^3] - 13,6;$$

gdzie:

LVM – masa lewej komory

IVS – grubość przegrody międzykomorowej

LVID – wymiar późnorozkurczowy lewej komory

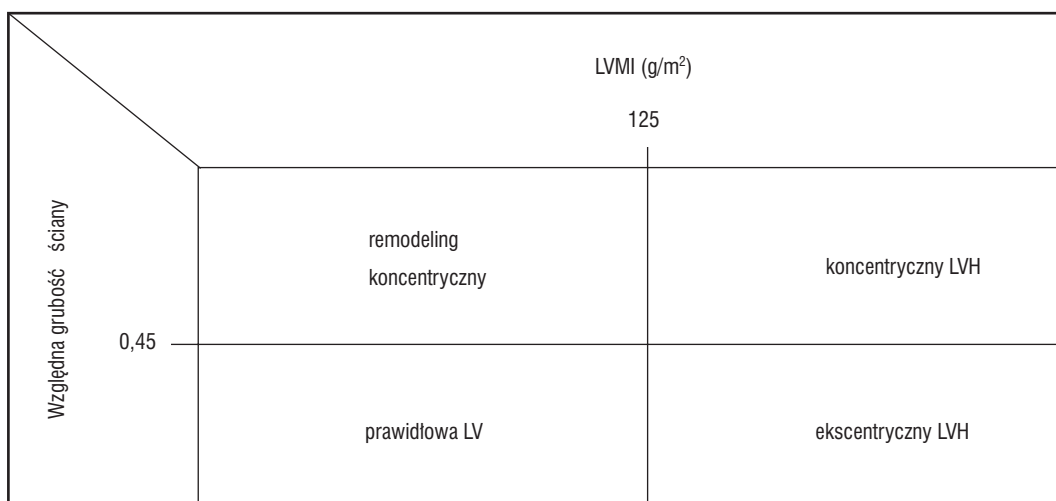
PWT – grubość tylnej ściany lewej komory

Dokładniejszym parametrem oceniającym LVH wydaje się być wskaźnik masy lewej komory LVMI (left ventricular mass index), tj. iloraz masy lewej komory i powierzchni ciała. Wg Devereux i wsp. przerost rozpoznajemy wówczas, gdy LVMI przekracza wartość 134 g/m² u mężczyzn i 102 g/m² u kobiet (23). W ocenie lewej komory serca przydatny jest również wskaźnik względnej grubości ścian (RWT - relative wall thickness), będący stosunkiem grubości ściany do promienia wymiaru poprzecznego lewej komory. Wskaźnik ten jest niezależny od płci; za górną granicę jego normy przyjęto wartość 0,45 (26).

Posługując się wskaźnikami LVMI i RWT można u chorych na nadciśnienie tętnicze wyróżnić cztery typy geometrii lewej komory serca (9):

	Czułość	Swoistość	Uwagi
RTG	niska	średnia	Niemożliwa klasyfikacja geometrii LVH
EKG	niska	wysoka	Czułość znacznie niższa u osób otyłych, z rozedmą
UKG	wysoka	wysoka	Istotne uzyskanie dobrego obrazu
KT	wysoka	wysoka	Wysoki koszt, niewielka dostępność
NMR	wysoka	wysoka	Wysoki koszt, mała dostępność

Tab.1



Ryc.1 Schematyczny diagram przedstawiający klasyfikację geometrii lewej komory opierającą się na wielkości jej masy i względnej grubości ściany lewej komory

1. Przerost koncentryczny – $LVMI \uparrow$, $RWT \uparrow$ (wzrost obu parametrów); znacznego stopnia zwiększenie grubości ścian, prawidłowy wymiar wewnętrzny lewej komory, powiększony wymiar zewnętrzny lewej komory.
2. Koncentryczny remodeling – $LVMI \leftrightarrow$, $RWT \uparrow$ (wskaźnik LVMI w normie, RWT podwyższony); zmniejszenie jamy lewej komory, umiarkowany przerost ścian, zewnętrzny wymiar lewej komory w normie.
3. Przerost ekscentryczny – $LVMI \uparrow$, $RWT \leftrightarrow$ (wskaźnik LVMI podwyższony, RWT w normie); grubość ścian prawidłowa lub zwiększona, zwiększony wymiar wewnętrzny lewej komory.
4. Prawidłowa geometria lewej komory – $LVMI \leftrightarrow$, $RWT \leftrightarrow$ (oba parametry w normie).

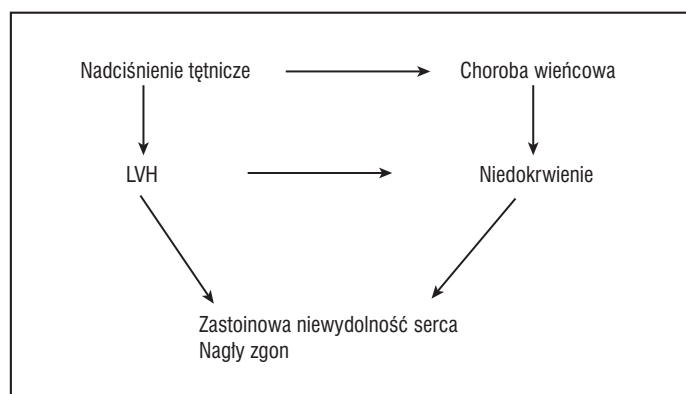
Te różne typy LVH mają odmienne właściwości, następstwa hemodynamiczne i implikacje prognostyczne. W badaniu prowadzonym przez Verdecchia i wsp. (26) zaobserwowano u pacjentów z koncentrycznym przerostem LVH wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, nieco większą grubość ściany LV, mniejszy wymiar wewnętrzny LV oraz wyższą wartość całkowitego oporu naczyniowego, niż u pacjentów z ekscentrycznym LVH. U pacjentów z przerostem koncentrycznym, w porów-

naniu do innych typów geometrii LVH, odnotowano również największe zmiany w naczyniach obwodowych (6, 7). Uważa się więc, że najgroźniejszym rokowniczo typem przerostu lewej komory serca jest przerost koncentryczny; jego obecność wiąże się z częstszym występowaniem epizodów sercowo-naczyniowych, w tym kończących się zgonem chorego. Potwierdziły to badania Koren i wsp. (9, 26), w których wskaźnik wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z koncentrycznym przerostem LVH wynosił 31%, natomiast u pacjentów z przerostem ekscentrycznym – 23%. W badaniach prowadzonych przez Krumholz i wsp. (12) wykazano, iż u pacjentów z przerostem koncentrycznym prawdopodobieństwo wystąpienia śmiertelnych powikłań jest około czterokrotnie wyższe niż u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową geometrią lewej komory serca. Wydaje się jednak, że prognostyczne znaczenie geometrii lewej komory wiąże się, przynajmniej częściowo, z wartościami innych towarzyszących wskaźników, takich jak np. masa ciała, poziom cholesterolu i kreatyniny w osoczu, ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego, wydalanie albumin z moczem czy obecność zmian miażdżycowych (7).

Patogeneza przerostu nadal nie jest do końca poznana. W okresie początkowym stanowi on mechanizm adaptacji do przewlekłego przeciążenia ciśnieniowego i objętościowego. Przeciążenie ciśnieniowe prowadzi do przerostu koncentrycznego, podczas gdy przeciążenie objętościowe (np. w wyniku otyłości) powoduje przerost ekscentryczny (24). Przerost obejmuje wszystkie elementy tworzące mięsień serca, przede wszystkim stanowiące 75% masy serca kardiomyocyty, a także fibroblasty, komórki mięśni gładkich i komórki śródbłonna naczyniowego (10, 21). Do zwiększenia objętości kardiomyocyta dochodzi zarówno w efekcie powiększenia jego szerokości jak i długości. Zwiększone obciążenie następuje w większym stopniu wpływa na grubość kardiomyocyta, obciążenie wstępne zaś na jego długość (21).

W całej populacji masa lewej komory i częstość występowania jej przerostu rosną z wiekiem (18, 23, 29). Ta zależność przerostu lewej komory serca od wieku utrzymuje się nawet po uwzględnieniu wpływu ciśnienia tętniczego, otyłości oraz występowania choroby wieńcowej i wad zastawkowych. Wysokość ciśnienia tętniczego koreluje z masą lewej komory serca i grubością jej ściany, ale nie z jej wewnętrznym wymiarem. Stwierdzono, że wartości średniego 24-godzinnego rozkurczowego ciśnienia tętniczego i przygodnych pomiarów skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w mniejszym stopniu korelują z masą lewej komory niż średnie skurczowe ciśnienie tętnicze w całodobowym pomiarze ambulatoryjnym (19). Wykazano, iż przyrost średniego skurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mmHg, powoduje wzrost wskaźnika LVMI o około 20 g/m² (18). W kilku pracach stwierdzono, że ciśnienie tętnicze mierzone w czasie pracy jest ściślej związane z LVH niż pomiary w czasie snu lub spoczynku (29).

Innym czynnikiem wpływającym na masę lewej komory serca jest aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (21, 23, 29).



Ryc.2

Wykazano, iż angiotensyna II prowadzi do przerostu mięśnia serca w sposób bezpośredni i pośredni. Poza wpływem na kardiomyocyty angiotensyna II stymuluje proliferację fibroblastów i proliferację kolagenu. Hormon ten również, poprzez zwężenie i przebudowę naczyń, stymulację układu adrenergicznego, syntezę i sekrecję aldosteronu, reabsorpcję sodu w cewkach nerkowych, zwiększa wstępne i następcze obciążenie serca oraz powoduje jego przerost.

Wśród innych czynników wywierających wpływ na masę lewej komory serca można wymienić czynniki antropometryczne (masa ciała, wzrost), czynniki demograficzne (płeć, rasa), czynniki egzogenne (spożycie soli, alkoholu, aktywność fizyczna), czynniki genetyczne (polimorfizm genu konwertazy angiotensyny), czynniki hemodynamiczne (objętość krwi, lepkość krwi, opór obwodowy), czynniki neurohumoralne (hormon wzrostu, insulina, endoteliny, hormony tarczycy) (23, 24, 29).

Konsekwencją przerostu są zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory, a w zaawansowanych przypadkach także upośledzenie czynności skurczowej (17, 18, 21, 23). Następuje upośledzenie napełniania lewej komory w wyniku zaburzonej relaksacji i, w późniejszym okresie, zmniejszenie podatności mięśnia komory. Prowadzi to do zaburzeń hemodynamicznych pod postacią wzrostu ciśnienia napełniania lewej komory, wzrostu ciśnienia w lewym przedsionku i w żyłach płucnych. Wraz z postępowaniem LVH dochodzi do niewydolności skurczowej, zwłaszcza na skutek niedokrwienia lub martwicy mięśnia sercowego. Długotrwałe obserwacje wskazują, że stwierdzone elektrokardiograficzne cechy przerostu lewej komory zwiększają ryzyko niewydolności serca 2,2 razy u mężczyzn i 2,8 razy u kobiet.

Do klinicznych konsekwencji LVH, poza częstszym występowaniem niewydolności krążenia, zalicza się przede wszystkim wzrost ryzyka zgonu, choroby niedokrwiennej serca, migotania przedsionków i komorowych zaburzeń rytmu serca. Poniżej przedstawiono wzajemne zależności pomiędzy przerostem lewej komory serca i wystąpieniem choroby wieńcowej, zastoinowej niewydolności serca oraz nagłego zgonu sercowego (4, 16).

Na zużycie tlenu przez mięsień sercowy wpływ wywierają głównie dwa czynniki: masa lewej komory i napięcie ściany mięśnia sercowego (14, 18). U chorych z LVH wykazano stałe zmniejszanie rezerwy wieńcowej (5). Prowadzi do niej kilka mechanizmów, takich jak wzrost minimalnego oporu wieńcowego, wzrost ciśnienia wstecznego w krążeniu wieńcowym, wywołane uciskiem utrudnienie przepływu w trakcie skurczu serca, szczególnie widoczne w warstwie podwsierdziowej (29).

W zaburzeniach mikrokrążenia wieńcowego bierze również udział proces remodelingu, powodujący zmniejszenie wskaźnika światło/grubość ściany naczynia. W niektórych sytuacjach powstawanie nowych naczyń wieńcowych (angiogeneza) może być upośledzone. Wydłużeniu ulega droga dyfuzji tlenu i substancji odżywczych z naczynia włosowatego do kardiomiocytów (21). W efekcie u każdego pacjenta z nadciśnieniem tętniczym i LVH istnieje wysokie ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego nawet przy nieobecności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (18). Konsekwencją jest między innymi zwiększone ryzyko zapadalności na zawał serca (19, 29). Ryzyko poszerzenia strefy zawału oraz prawdopodobieństwo powikłań jest dwa do trzech razy wyższe u chorych z LVH (14).

Do wzrostu śmiertelności chorych z LVH mogą przyczyniać się zaburzenia elektrofizjologiczne w sercu, prowadzące do migotania przedsionków i arytmii komorowych (21, 29). U osób z LVH znacznie częściej stwierdza się dodatkowe pobudzenia pochodzenia komorowego i wstawkę nieutrwalonych częstoskurczów komorowych (10). Częstość występowania zaburzeń rytmu wydaje się wzrastać proporcjonalnie do stopnia przerostu lewej komory. Mechanizm powstawania zaburzeń rytmu wiąże się ze zwłóknieniem mięśnia serca i obecnością obszarów niedokrwionego miokardium oraz obniżeniem proggu migotania komór przez wzrost napięcia układu współczulnego (29).

Ryzyko zgonu rośnie ze wzrostem masy lewej komory serca: u osób z przerostem lewej komory, w porównaniu z chorymi w tym samym wieku ale bez LVH, śmiertelność całkowita zwiększa się około 4-krotnie, zaś śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych około 7–9-krotnie (14). Jest ono większe u chorych z koncentrycznym niż z ekscentrycznym przerostem lewej komory (13). Mechanizm nagłej śmierci sercowej wiąże się prawdopodobnie z występowaniem arytmii komorowych. U pacjentów z LVH ryzyko nagłej śmierci sercowej wzrasta 5–9-krotnie (10).

W wielu badaniach wykazano, że leczenie hipotensyjne powoduje regresję przerostu lewej komory serca (19). Celem jednego z pro-

wadzonych w ostatnim czasie przez Verdecchia i wsp. badań (27) była ocena wpływu wywołanych leczeniem zmian przerostu lewej komory serca na rokowanie w samoistnym nadciśnieniu tętniczym. Autorzy wnioskują, że redukcja LVH spowodowana leczeniem wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka niekorzystnych powikłań sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego, masy lewej komory serca czy też obniżenia ciśnienia tętniczego. W poniższej tabeli przedstawiono częstość incydentów sercowo-naczyniowych w badanych podgrupach pacjentów (w zależności od wyjściowych wartości masy lewej komory i zmian spowodowanych leczeniem, tab.2).

LVH jest istotnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, gdyż niezależnie od obecności innych, klasycznych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie czy dyslipidemia, silnie wiąże się z wystąpieniem niepomyślnych powikłań sercowo-naczyniowych. Według Devereux (6) przerost lewej komory serca stanowi jak gdyby „przedkliniczne stadium choroby”, o podobnym znaczeniu jak miażdżycy tętnic wieńcowych, które wymaga intensywnego leczenia. Wyniki wielu badań wskazują, iż redukcja masy ciała u pacjentów otyłych, a także kontrola ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, mogą spowodować regresję przerostu lewej komory serca i odwrócić zaburzenia morfologiczne w unaczynieniu wieńcowym. Zrozumienie mechanizmów, za pomocą których LVH przyczynia się do powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, może mieć istotne znaczenie dla pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu krążenia.

Streszczenie

W wielu badaniach wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przerost lewej komory serca jest, obok ciśnienia tętniczego, palenia papierosów, czy stężenia cholesterolu w surowicy, niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększonej zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego, takie jak choroba niedokrwienna serca, nagła śmierć sercowa, za-

Grupa pacjentów	Incydenty sercowo-naczyniowe/100 pacjentolat	Liczba pacjentów w podgrupie
wyjściowa LVM ≤ 125 g/m ²	1,6	318
wyjściowa LVM > 125 g/m ²	3,9	112
Zmiana LVM w stosunku do badania wyjściowego		
zmniejszenie LVM	1,78	285
bez zmian/wzrost LVM	3,03	145

Tab.2 Częstość epizodów sercowo-naczyniowych w badanych podgrupach pacjentów (27)

stoinowa niewydolność serca i udar mózgu. W chwili obecnej badanie echokardiograficzne M - mode stanowi „złoty standard” w rozpoznawaniu LVH. Mechanizmy, za pomocą których LVH przyczynia się do występowania powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, mogą mieć istotne znaczenie w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób układu krążenia.

congestive heart failure and stroke, is independent of blood pressure values, smoking and serum cholesterol concentrations. M - mode echocardiography is currently „the gold standard” for detecting left ventricular hypertrophy. The mechanisms, with which LVH contributes to cardiovascular complications can be of importance in primary and secondary prevention of cardiovascular disease.

Summary

Many studies show that in hypertensive patients LVH as a risk factor for increased morbidity of cardiovascular disease, such as coronary artery disease, sudden cardiac death,

Adres autora:

*Klinika Chorób Wewnętrznych PAM
al. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin*

Piśmiennictwo:

1. Abergel E i wsp.: „Which definition for Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy?” *Am J Cardiol*; 1995; 75: 498–502.
2. Abergel E: „Can echocardiography identify mildly hypertensive patients at high risk, left untreated based on current guidelines?” *Journal of Hypertension* 1999; 17:817–824.
3. Balogun M. O., Dunn F.G.: „Left ventricular hypertrophy as a risk factor in hypertension”. *Afr J Med Sci* 1996; 25 (3):277–83.
4. Benjamin E.J., Levy D.: „Why is left ventricular hypertrophy so predictive of morbidity and mortality?”; *Am J Med. Sci*; 1999; 317 (3):168–75
5. Chambers John: „Left ventricular hypertrophy”; *BMJ* 1995; 311:273–274.
6. Devereux R. B. i wsp.: „Cardiac and Arterial Hypertrophy and Atherosclerosis in Hypertension”; *Hypertension* 1994; 23: 802–809.
7. Devereux R. B.: „Left ventricular Geometry, Pathophysiology and Prognosis” *JACC*; 1995; 25: 885–7.
8. Heagerty A. M.: „Przerost i przebudowa układu sercowo-naczyniowego w nadciśnieniu tętniczym”; *Via Medica*, Gdańsk 1998.
9. Kalka D., Banasiak W., Sobieszcańska M.: „Przerost mięśnia lewej komory jako czynnik zagrożenia chorobą niedokrwienną serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym”; *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1997, 98, 59
10. Kannel W. B.: „Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension”. *Eur Heart J*. 1992; 13 [supl.D]; 82–88.
11. Kannel W. B.: „Prevalence and Natural History of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy”. *Am J Med*. 1983; 26: 4–11.
12. Krumholz HM, Larson M., Levy D: „Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study”. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:879–84.
13. Leenen Frans: „Increased risk attributed to left ventricular hypertrophy in hypertension”; *Current Opinion in Cardiology* 1996; 11: 464–470.
14. Levy D. i wsp.: „Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study”. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1561–6
15. Levy Daniel i wsp.: „Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy”; *Circulation* 1990; 81:815–820.
16. Levy Daniel: „Left ventricular hypertrophy. Epidemiological Insights from the Framingham Heart Study.”; *Drugs* (supl. 5):1–5 (1998).
17. Massie Barry M. i wsp.: „Hypertensive Heart Disease: The Critical Role of Left Ventricular Hypertrophy”; *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 13 (supl. 1): S18–S24.
18. Messerli F. H.: „Clinical Determinants and Consequences of Left Ventricular Hypertrophy” *Am J Med*. 1983; 26: 51–56.
19. Messerli F. H.: „Przerost lewej komory serca i jego regresja”; *Via Medica*, Gdańsk 1999
20. Missouri Constantin G. i wsp.: „Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension”; *Journal of Hypertension* 1996; 14: 1005–1010.
21. Pasiński T, Grodzicki T: „Nadciśnieniowa choroba serca”; *Wydawnictwo Medycyna Praktyczna*, Kraków, 1999.
22. Schillaci G. i wsp.: „Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension”; *Hypertension* 2000; 35 (2): 580–6.
23. Sheridan J.: „Przerost lewej komory serca”; *Via Medica*, Gdańsk 1999.
24. Simone Giovanni i wsp.: „Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults”; *Hypertension* vol. 23, no 5
25. Tingleff J.: „Prevalence of left ventricular hypertrophy in a hypertensive population” *Eur Heart J* 1996; 17: 143–149.
26. Verdecchia i wsp.: „Prognostic Value of Left Ventricular Mass and Geometry in Systemic Hypertension with Left Ventricular Hypertrophy” *Am J Cardiol* 1996; 78: 197–202.
27. Verdecchia P i wsp.: „Redukcja przerostu lewej komory jako wskaźnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w nadciśnieniu samoistnym”; *Circulation* 1998; 97: 48–54.
28. Wikstrand J.: „Calculation of left ventricular mass in man – a comment”. *Journal of Hypertension* 1997; 15: 811–813.
29. Zieliński A., Opolski G.: „Przerost lewej komory w nadciśnieniu tętniczym”; *Terapia* 2/ 1997, 19–21.



prof. dr hab. med. A. Członkowska^{1,2/}, lek. M. Niewada^{2/}

Udar mózgu a choroby serca

Motto American Heart Association: „*Fighting Heart Disease and Stroke*”

Wprowadzenie - epidemiologia

Udar mózgu jest trzecią co do częstości przyczyną zgonu oraz najczęstszą przyczyną niesprawności u ludzi powyżej 40. roku życia (1, 2). Rocznie na świecie z powodu udaru mózgu umiera 4,6 miliona ludzi, z tego 3,2 miliona w krajach rozwijających się i 1,2 miliona w krajach wysoko uprzemysłowionych (3). Jak wynika z badań WHO, istnieją duże różnice w poziomie zapadalności na udary mózgu w poszczególnych krajach świata (4, 5). W Europie i USA współczynniki zapadalności mieszczą się w granicach 110 – 290/100 000 ludności (6). Poziom umieralności z powodu udaru mózgu w różnych krajach świata jest jeszcze bardziej zróżnicowany niż poziom zapadalności (6, 7). I tak wskaźniki umieralności wahają się od 38/100 000 (Szwajcaria) do 249/100 000 (Bułgaria); u kobiet od 21/100 000 do 156/100 000 u mężczyzn (8). Z długofalowej obserwacji wynika, że w krajach uprzemysłowionych zarówno współczynniki zapadalności jak i umieralności z powodu udaru mózgu w ciągu ostatnich 40 lat uległy znacznemu obniżeniu. Tendencji tych nie obserwowano w większości krajów Europy Wschodniej (9).

Zapadalność na udary mózgu w Polsce kształtuje się na średnim europejskim poziomie (około 170/100 000 ludności/rok), natomiast umieralność należy do jednej z najwyższych (80/100 000 ludności/rok) i nie wykazuje tendencji spadkowej (10).

Mimo że w ostatnich dziesięcioleciach, dzięki intensywnemu leczeniu chorych ze świeżym udarem w oddziałach udarowych uży-

skano znaczny spadek wczesnej śmiertelności, zasadniczą rolę w obniżeniu umieralności odegrała efektywna profilaktyka. Modyfikacja czynników ryzyka choroby nie tylko wpływa na obniżenie zapadalności, ale również ma zasadniczy wpływ na przebieg choroby. Udary u osób z mniejszym obciążeniem czynnikami ryzyka i prawidłowym leczeniem są zwykle łżejsze i rzadziej śmiertelne. Pamiętać również należy, że nie tylko pierwszy udar jest celem profilaktyki. Po przebytych udarach niedokrwinnym nawroty choroby następują w ciągu roku u 6–12% chorych, a w ciągu 5 lat u 40–50%; ponadto w ciągu 2 lat od udaru 15% chorych doznaje zawału serca i 15% umiera z przyczyn naczyniowych (11).

Do najlepiej udokumentowanych czynników ryzyka udaru należą:

- wiek (ryzyko zwiększa się dwukrotnie co 20 lat),
- płeć męska,
- nadciśnienie tętnicze*,
- choroby serca, zwłaszcza migotanie przedsionków, zapalenie wsierdza, stenoza mitralna, niedawno przebyty rozległy zawał serca†,
- palenie papierosów,
- przemijające niedokrwienne epizody mózgowo -TIA,
- bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej,
- cukrzyca,
- hiperhomocysteinemia.

Główne metody profilaktyki obejmują: leczenie nadciśnienia tętniczego, w tym także izolowanego nadciśnienia skurczowego u osób starszych (12), zaprzestanie palenia papiero-

sów, zwiększenie aktywności fizycznej, stosowanie antykoagulantów u osób z migotaniem przedsionków, stosowanie leków przeciwplatek u osób po przebytych TIA lub małym udarze.

Zatory pochodzenia sercowego (tzw. zatorowość kardiogenna) są przyczyną 20–30% udarów niedokrwiennych. Migotanie przedsionków jest wymieniane jako najczęstszy typ zaburzeń rytmu serca, będący poważnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego, odpowiedzialnym za około 45% przypadków zatorowości kardiogennej. Wśród innych przyczyn pochodzenia sercowego, które zwiększają ryzyko udaru, należy wymienić między innymi nie zarośnięty otwór owalny, operacje pomostowania aortalno-wieńcowego, stenozę mitralną w wyniku choroby reumatycznej, sztuczne zastawki – aortalną lub mitralną, oraz chorobę niedokrwienną serca, zwłaszcza zawał serca. W tabeli 1. przedstawiono rodzaje zatorowości kardiogennej, według częstości powodowania udaru niedokrwiennego.

Migotanie przedsionków

W 1978 roku Wolf i wsp. jako jedni z pierwszych odnotowali zwiększone (pięciokrotnie) ryzyko udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków (13). Migotanie przedsionków występuje u około 1% ogólnej populacji i jego częstość rośnie z wiekiem: 6% osób w wieku powyżej 65 lat i 10% powyżej 75 lat ma tę arytmie. Jest ono przyczyną 6,5% udarów niedokrwiennych u chorych w wieku 50–59 lat, aż 36% w przypadku osób w wieku 80–89 lat.

Zagrożenie udarem mózgu u osób z izolowanym migotaniem przedsionków wynosi średnio około 3% rocznie. Ryzyko udaru zwiększa się, gdy istnieją dodatkowe choroby, spośród których najważniejszymi są: przebyty epizod zakrzepowo-zatorowy (zawał serca, udar mózgu), nadciśnienie tętnicze (zwłaszcza izolowane nadciśnienie skurczowe), niewydolność serca. W przypadku współistnienia jednego z tych czynników ryzyko udaru zwiększa się

do 8% rocznie, a 2 lub 3 zwiększają ryzyko do 17%. Ponadto ryzyko udaru mózgu w przebiegu migotania przedsionków wzrasta u osób:

- z długotrwałym migotaniem przedsionków,
- z stenozą mitralną (ryzyko udaru jest 10–17 razy większe w porównaniu z populacją z rytmem zatokowym) (14),
- w wieku > 65 lat,
- z cukrzycą,
- ze zmniejszonym przepływem krwi (<15 cm/s) i zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewego przedsionka oraz rozstrzenią lewej komory u pacjentów z powiększeniem lewego przedsionka (15),
- z zaburzeniami krzepnięcia krwi (w ciągu pierwszych 12 godzin od wystąpienia migotania przedsionków ryzyko zatorowości jest podwyższone ze względu na zwiększoną aktywność proagregacyjną płytek i krzepliwość krwi)^{††} (16).

Ryzyko udaru mózgu u starszych chorych z migotaniem przedsionków jest wysokie również w związku z obecnością zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych, które to zmiany stwierdza się u 12% pacjentów powyżej 70. roku życia (17). Wydaje się jednak, że nie ma wskazań do rutynowego ultrasonograficznego badania przepływu przez tętnice szyjne u chorych z migotaniem przedsionków bez objawów zaburzeń krążenia mózgowego.

Badanie kliniczne wskazują na wysoką (dwukrotnie wyższą) śmiertelność, dużą częstość wczesnych nawrotów oraz gorsze rokowanie dotyczące nasilenia trwałych ubytków neurologicznych u chorych z niedokrwiennym udarem mózgu i migotaniem przedsionków (18,19). Sugeruje się, że osoby z migotaniem przedsionków, nie otrzymujące leczenia przeciwzakrzepowego, są bardziej narażone na uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego na tle drobnych, bezobjawowych zatorów (20).

W kontekście przedstawionego powyżej związku między migotaniem przedsionków a ryzykiem udaru mózgu szczególnego znaczenia nabierają wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych ostatnio w Polsce. Śmiertelność z powodu udaru mózgu w Polsce jest prawie 3-krotnie wyższa w porównaniu ze Stanami Zjednoczonymi (odpowiednio 23.9% versus 7,5%) (21). Wyższy odsetek zgonów w przebiegu udaru mózgu w Polsce jest między innymi konsekwencją częściej występujących chorób serca. Migotanie przedsionków jest ponaddwukrotnie częściej odnotowywane wśród pacjentów z udarem mózgu w Polsce w porównaniu ze Stanami Zjednoczonymi (odpowiednio 26% versus 12%). Choroba niedokrwienna serca oraz niewydolność serca, również częściej obserwowane w Polsce, mogą być przyczyną wysokiej śmiertelności. Migotanie przedsionków i niewydolność serca są

	% chorych z udarem mózgu niedokrwiennym na tle choroby serca
Migotanie przedsionków	45
Choroba niedokrwienna serca	25
Choroba reumatyczna	10
Sztuczne zastawki serca	10
Prolaps zastawki mitralnej	6
Kardiomiopatie	< 3

Tab.1 Zatorowość kardiogenna jako przyczyna występowania udaru niedokrwiennego

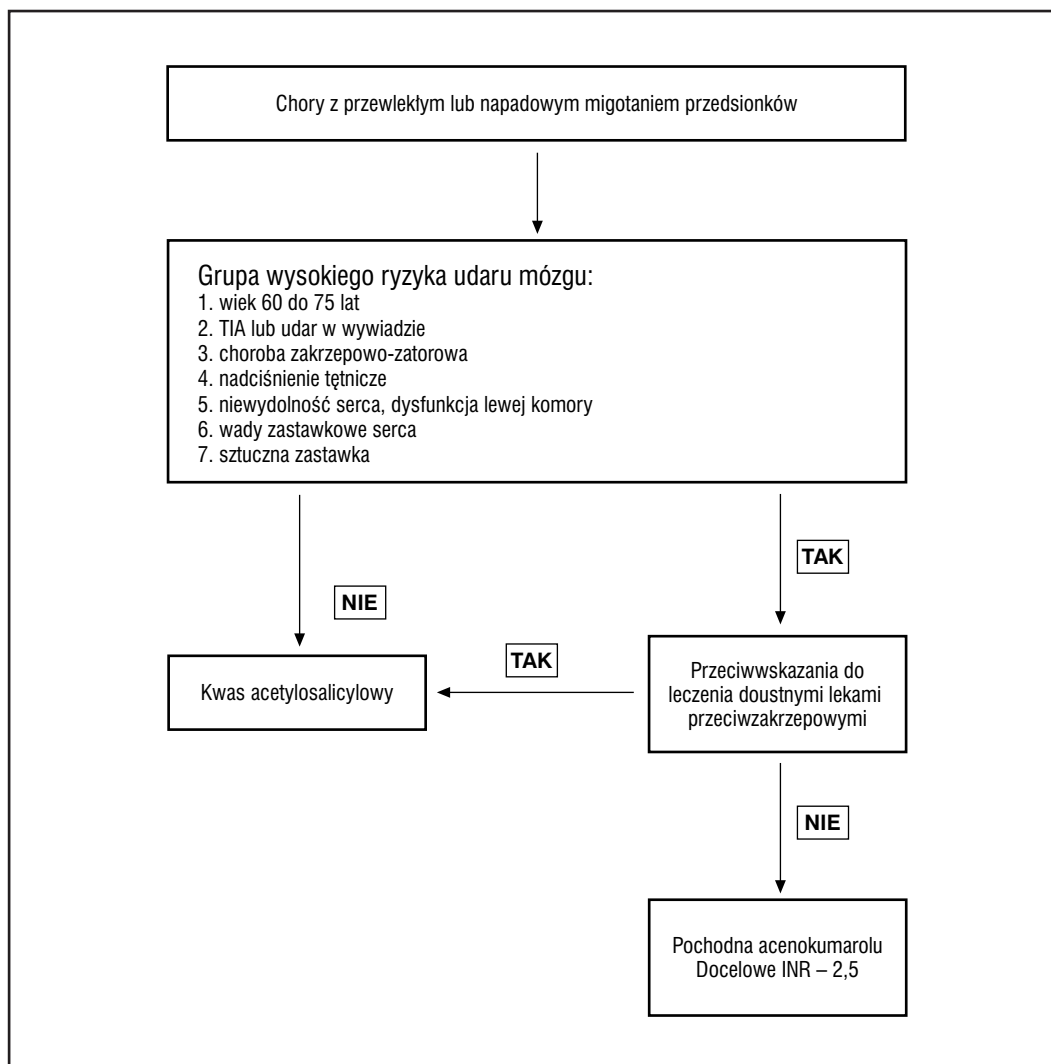
w naszym kraju związane z większym rozmiarem uszkodzenia mózgu (obejmującym więcej niż jeden płat) i głębokim deficytem neurologicznym. Chorzy z migotaniem przedsionków częściej doświadczają dużych rozmiarów udaru półkuli mózgu niż udar zatokowego.

Rola leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwplatekowego

Leczenie przeciwzakrzepowe zmniejsza ryzyko udaru o około 66%. Z kolei kwas acetylosalicylowy u chorych z migotaniem przedsionków nie związanym z wadą zastawkową zmniejsza ryzyko udaru o 42%. W badaniu EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) pochodne acenokumarolu okazały się być bardziej skuteczne w zapobieganiu udarom mózgu niż kwas acetylosalicylowy (22). Sugeruje się, że ochronne działanie kwasu acetylosalicylowego dotyczy przede wszystkim zatorowości naczyniopochodnej, a w mniejszym stopniu

kardiogennej. Drugie Badanie Kopenhaskie na temat roli kwasu acetylosalicylowego oraz doustnych leków przeciwzakrzepowych nie wykazało statystycznie znamiennych różnic w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z migotaniem przedsionków między indywidualnie dobieranymi dawkami pochodnych acenokumarolu a małymi dawkami tych leków, monoterapią kwasem acetylosalicylowym lub skojarzonym leczeniem warfaryną i kwasem acetylosalicylowym (23). Z kolei w badaniu SPAF III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III) korygowane dawki pochodnych acenokumarolu (zapewniające INR między 2,0 a 3,0) były skuteczniejsze niż małe dawki tych leków (zapewniające INR między 1,2 a 1,5), w połączeniu z 325 mg kwasu acetylosalicylowego (24). Udary mózgu wystąpiły u 1,9% chorych rocznie, leczonych korygowaną dawką warfaryny, w porównaniu z 7,9% w grupie leczenia skojarzonego ($p < 0,001$).

Obecnie *National Stroke Association* rekomenduje małe dawki doustnych antykoagulan-



Ryc.1 Algorytm podejmowania decyzji o zastosowaniu doustnych leków przeciwzakrzepowych (na podstawie National Stroke Association 1999) (25)

tów (zapewniające INR w granicach 2,0 do 3,0) u pacjentów z przewlekłym migotaniem przedsionków, o ile nie są oni młodszy niż 60 lat i nie mają współistniejącej choroby niedokrwiennej serca. Decyzja o zastosowaniu doustnego leczenia przeciwzakrzepowego powinna uwzględniać korzyści i ryzyko terapii oraz stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich (compliance). Dotyczy to zwłaszcza osób w wieku 60–75 lat, bez dodatkowych czynników ryzyka, u których wskazania do zastosowania leczenia przeciwkrwotoczowego lub przeciwzakrzepowego nie są do końca sprecyzowane. Mimo że ryzyko udaru jest wysokie w grupie chorych powyżej 80. roku życia, to jednak badanie SPAF III wykazało, że korzyści z leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi nie są większe w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym, z powodu wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych. Algorytm postępowania przedstawiono na rycinie 1.

Choroba niedokrwienne serca

Analiza czynników ryzyka pozwala stwierdzić, że choroba niedokrwienne serca oraz udar mózgu są „patofizjologicznie spokrewnionymi” stanami chorobowymi, ponieważ miażdżycy pełni kluczową rolę w ich rozwoju. Jednak pogłębiona ocena czynników ryzyka obu chorób prowadzi do wniosków wykazujących znaczne różnice między udarem a chorobą niedokrwiennej serca. Po pierwsze mężczyźni rasy kaukaskiej w średnim wieku są 5-krotnie bardziej narażeni na chorobę niedokrwiennej serca niż kobiety w tym samym wieku. Ta różnica, na niekorzyść mężczyzn, w przypadku udaru mózgu jest dużo mniej wyraźna. Udar mózgu, w porównaniu z chorobą niedokrwiennej serca, dotyczy chorych starszych średnio o 10 lat. Poza tym nadciśnienie tętnicze jest silniej skorelowane z udarem mózgu, podczas gdy zaburzenia lipidowe z chorobą niedokrwiennej serca, chociaż ten ostatni związek jest coraz mniej silny po 70. roku życia i u osób w wieku powyżej 85 lat nie ma w zasadzie znaczenia klinicznego (26). W przypadku udaru mózgu rola hipercholesterolemii i dyslipidemii jako czynnika ryzyka, zarówno udaru niedokrwiennej jak i krwotocznego, jest ciągle przedmiotem dyskusji. Oczywiście hipercholesterolemia jest wybitnie charakterystycznym czynnikiem ryzyka miażdżycy i niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Mimo że wykazano ponad wszelką wątpliwość kluczową rolę miażdżycy w patogenezie udaru mózgu (27, 28), to jednak dane epidemiologiczne z badań klinicznych i wyniki metaanaliz nie potwierdzają jednoznacznie silnego związku między zaburzeniami lipidowymi a ryzykiem udaru. W nie-

których badaniach wykazano pozytywną korelację pomiędzy podwyższonym stężeniem cholesterolu a występowaniem udaru niedokrwiennej mózgu (29, 30, 31), w innych tej zależności nie potwierdzono (32, 33). Opublikowana analiza 45 kohortowych badań, obejmujących 450 000 osób u których wystąpiło 13 000 udarów, nie potwierdziła związku pomiędzy stężeniem cholesterolu a udarem u osób powyżej 45. roku życia (34). Jednak kryteria włączenia i rozpoznania udaru różniły się w badaniach objętych metaanalizą. W badaniach tych nie analizowano związku pomiędzy stężeniem cholesterolu a występowaniem różnych typów udarów (np. zatokowaty, na tle: zatoru pochodzącego z serca, łuku aorty, zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych lub zaburzeń hemodynamicznych). Być może brak związku między podwyższonym stężeniem cholesterolu a udarem wynika z pozytywnej korelacji między zaburzeniami lipidowymi a udarem niedokrwinnym oraz negatywnej w przypadku udaru krwotocznego. Poza tym większość badań analizuje związek między zaburzeniami lipidowymi a udarem mózgu powodującym zgon; w ten sposób nie można obiektywnie ocenić związku między stężeniem cholesterolu a zapaadalnością na udary „nieśmiertelne” (*non fatal strokes*).

Badania kliniczne: MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), Honolulu Heart Program (35) oraz epidemiologiczne badania azjatyckie (36, 37), wykazały, że osoby z bardzo niskim stężeniem cholesterolu mogą być obciążone większym ryzykiem udaru krwotocznego, zwłaszcza jeśli mają także nadciśnienie tętnicze. W powyższych badaniach przeprowadzono podział na udary krwotoczny i niedokrwienne. Wyniki tych badań wskazują jednoznacznie, że podwyższony poziom cholesterolu LDL koreluje ze zwiększoną śmiertelnością na udary niedokrwienne (38, 39). Obecnie uważa się, że hipercholesterolemia jest czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennej. Związek między udarem krwotocznym a hipocholesterolemią jest mniej jednoznaczny w świetle dostępnych wyników badań klinicznych.

Udar mózgu a choroba niedokrwienne serca

Chorzy po udarze mózgu często mają w wywiadzie zawał serca (w około 10–20%) lub występuje u nich bezobjawowa choroba niedokrwiennej serca (około 35%) (40). Tak częste współistnienie tych chorób tłumaczy wyniki badań wykazujących, że główną przyczyną śmierci (od 18 do 59%) chorych po udarze mózgu jest zawał serca lub nagła śmierć sercowa (41). Ryzyko zgonu, z powodu zawału serca, chorych z TIA w ciągu 5 lat jest wyższe

niż ryzyko śmierci związane z zaburzeniami krążenia mózgowego. Bezobjawowa choroba niedokrwienna serca u chorych z udarem mózgu lub TIA częściej dotyczy chorych z cukrzycą, palących papierosy, w podeszłym wieku i przerostem lewej komory. Dlatego współistnienie choroby niedokrwiennej serca, nawet bezobjawowej, u chorych z udarem mózgu, ma decydujące znaczenie dla długofalowego rokowania. Każdy chory z zaburzeniami krążenia mózgowego wymaga diagnostyki w kierunku obecności choroby niedokrwiennej serca. Niektóre ośrodki zalecają wykonanie rutynowej koronarografii u chorych z zaburzeniami krążenia mózgowego, którzy mają wskazania do endarterektomii. W prospektywnym badaniu, które objęło ponad 500 chorych zakwalifikowanych do zabiegu endarterektomii, u 65% chorych wykryto w badaniu koronarograficznym krytyczne zwężenie tętnic wieńcowych (42). Alternatywnym postępowaniem diagnostycznym może być test wysiłkowy, znacznie tańszy i powszechnie dostępny. Niestety, wadą tej metody jest znaczny odsetek fałszywie dodatnich wyników u chorych bez objawów. W przypadku dodatnich wyników testu wysiłkowego można wykonać badanie scyntygraficzne z zastosowaniem izotopu talu. Natomiast badanie holterowskie z powodu niskiej swoistości ma ograniczone znaczenie u chorych z asymptomatyczną chorobą niedokrwinną serca.

Ostatnio sugeruje się, że to zaburzona czynność ośrodkowego układu nerwowego, w przebiegu udaru mózgu, może być przyczyną zaburzeń rytmu serca oraz nagłej śmierci sercowej (43). Istnieją dowody potwierdzające, że uszkodzenie kory okolicy wyspy (zlokalizowane po stronie lewej (44, 45) lub prawej (46))⁸ może predysponować do wzrostu aktywności symptomimetycznej, co objawia się zmniejszeniem zmienności rytmu serca i sprzyja arytmiom. U około 15 – 20% chorych z udarem mózgu stwierdza się zaburzenia zapisu EKG, w tym lewogram, zaburzenia repolaryzacji w postaci przedłużenia odcinka QT, fali U oraz nieswoistych zmian ST. Występowanie tych zaburzeń jest szczególnie wysokie w przypadku udaru krwotocznego, zwłaszcza krwawienia podpajęczynówkowego, w trakcie którego są obserwowane aż u 60 – 70% chorych. Natomiast u chorych z udarem niedokrwinnym zaburzenia EKG są odnotowywane w 15 – 20% przypadków (47).

Choroba niedokrwienna serca a udar mózgu

Choroba niedokrwienna serca jest czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Przeprowadzone w Polsce badania dowodzą, że wysoka zapa-

dalność na choroby serca, zwłaszcza migotanie przedsionków i niewydolność serca, są jednymi z przyczyn wysokiej śmiertelności chorych z udarem mózgu w naszym kraju (48). Dlatego szczególnego znaczenia nabiera leczenie zarówno choroby objawowej, jak diagnostyka i terapia – formy bezobjawowej choroby niedokrwiennej serca u chorych z udarem mózgu. Jest to jeden ze sposobów ograniczenia, szczególnie wysokiej w Polsce, śmiertelności w przebiegu udaru z powodów kardiologicznych.

W ciągu pierwszego miesiąca po zawale serca około 1,5 do 3% chorych doświadcza udaru niedokrwinnego na tle zatoru pochodzącego z serca. Śmiertelność wśród tych chorych sięga 60%. Ryzyko zatoru naczyń mózgowych wzrasta do 20% w przypadku stwierdzenia w badaniu echokardiograficznym skrzepliny przyścienniej u chorych z zawałem ściany przedniej, zachodzi to w około 30 – 35% przypadków (49). Należy podkreślić, że standardowe stosowanie heparyn, zwłaszcza frakcyjnych, znacznie zmniejsza ryzyko zakrzepu. Większość skrzeplin przyściennych rozwija się w ciągu pierwszych 2 – 4 tygodni po zawale serca. Ocenia się, że skrzepliny zlokalizowane w lewej komorze spowodują incydent zatorowy u około 15% chorych w ciągu 2 lat, przy czym ryzyko udaru jest wysokie w ciągu pierwszych tygodni formowania skrzepliny, a następnie zmniejsza się drastycznie. Stwierdzenie w badaniu echokardiograficznym ruchliwej i sterczącej do światła komory skrzepliny wskazuje na podwyższone ryzyko zatorowości. Poza tym wśród czynników zwiększających zagrożenie udarem niedokrwinnym należy wymienić zawał serca dużych rozmiarów, obejmujący ścianę przednią, powiększenie lewego przedsionka, zmniejszenie przepływu przez zastawkę mitralną powodujące zaleganie krwi w przedsionku oraz znacznego stopnia ograniczenie funkcji skurczowej lewej komory (50). Również chorzy z pierwotną kardiomiopatią są bardziej narażeni na zator naczyń mózgowych w miarę zmniejszania się frakcji wyrzutowej lewej komory.

Zarówno w przypadku kardiomiopatii jak i zawału serca (zwłaszcza jeśli prowadzi on do powstania tętniaka) incydentom zatorowym sprzyja zmniejszenie beleczkowania podwiesrdziowego. Beleczkowanie tworzy całą sieć małych przestrzeni, które w trakcie skurczu zapobiegają zastojowi krwi w komorach serca. Jeśli uszkodzenie wsierdzia dotyczy przedniej ściany i okolicy koniuszka serca na skutek zamknięcia lewej tętnicy wieńcowej zstępującej, wtedy do utworzenia skrzepliny może dojść nawet przy zachowanej funkcji skurczowej lewej komory.

Choroby zastawek serca

Stenoza mitralna jest związana z powiększeniem lewego przedsionka. Zastój krwi, zwłaszcza w uszku, powoduje, że skrzeplina tworzy się najczęściej w tej części przedsionka i grozi incydem zatorowym, nawet u chorych bez migotania przedsionków (51). Ten sam mechanizm jest odpowiedzialny za ryzyko powstania skrzepliny w przypadku stanów patologicznych prowadzących do cofania się krwi z lewej komory do przedsionka. Ryzyko to jest jednak mniejsze ze względu na stały przepływ krwi i dopiero operacja zastawki mitralnej predysponuje do powstania skrzepliny, ponieważ ma miejsce zastój krwi a rozmiary przedsionka nie ulegają zmianie. Stąd konieczność przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego w tej grupie chorych.

Powszechnie wiadomo, że sztuczne zastawki zwiększają skłonność do krzepnięcia krwi. Zapobieganie udarom mózgu u chorych z sztucznymi zastawkami polega na jednoczesnym, o ile nie ma przeciwwskazań, stosowaniu kwasu acetylosalicylowego i doustnych leków przeciwzakrzepowych, które działają na różnych etapach tworzenia skrzepliny. Wykazano, że terapia łączona zmniejsza ryzyko zatorowości w ciągu 2,5 roku o 65% w stosunku do monoterapii warfaryną (52). Leczenie skojarzone zwiększa także ryzyko krwawień, jednak w znacznie mniejszym stopniu.

Zapalenie wsierdzia

Najczęstszą patologią wsierdzia powodującą zwiększone ryzyko udaru jest bakteryjne zapalenie wsierdzia. Materiałem zatorowym w przebiegu zapalenia wsierdzia są nie tylko vegetacje bakteryjne zlokalizowane na zastawkach serca, ale także zmiany zapalne ścian naczyń tętniczych (najczęściej obejmujące dystalny odcinek tętnicy mózgu środkowej), które są miejscem formowania się septycznego zakrzepu tworzącego podatny na pęknięcia tętniak (53). Sugeruje się, że tworzenie zmian tętniakowatych jest charakterystyczne dla infekcji paciorkowcowej. Udowodniono, że skutecznym leczeniem jest antybiotykoterapia, która powoduje całkowitą regresję zmian o charakterze tętniaka u 33% chorych, a u pozostałych zmniejsza rozmiary lub tempo ich rozwoju (54). Szczególnej uwagi klinicznej wymaga początkowy okres stosowania antybiotyku, ze względu na zwiększone ryzyko nawrotu udaru.

Drożny otwór owalny

Czy niepełna przegroda międzyprzedsionkowa predysponuje do zatorów skrzyżowanych – jest ciągle przedmiotem dyskusji. U u około 42 do 54% chorych z udarem mózgu stwierdza się drożny otwór owalny (55). Tego typu zaburzenie budowy przegrody międzyprzedsionkowej jest częste u osób zdrowych i dlatego rola drożnego otworu owalnego jako indywidualnego czynnika ryzyka w patogenie incydentów zatorowych jest poddawana w wątpliwość (56). Wydaje się, że ryzyko udaru niedokrwiennego wzrasta znacznie, jeśli drożny otwór owalny współlistnieje z nadciśnieniem płucnym (zwłaszcza jeśli jest spowodowane zatorowością płucną), dysfunkcją lewej komory spowodowaną zawałem serca, sercem płucnym, niewydolnością serca lewokomorową prowadzącą do zalegania krwi w krążeniu małym i wtórnego nadciśnienia płucnego. Średnio 57% chorych z drożnym otworem owalnym ma objawy zakrzepicy żył głębokich (57). Dodatkowo badania wskazują, że jeden na trzech chorych z udarem mózgu i drożnym otworem owalnym ma zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej na skutek hematologicznych zmian prokoagulacyjnych (zwiększone stężenie przeciwciał antykardiolipinowych oraz zaburzenia czynności białka C) (58). Toczące się badanie PICCS (*Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study*) dostarczy odpowiedzi na temat skuteczności kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z warfaryną w zapobieganiu udarom u chorych z i bez drożnego otworu owalnego.

Zabiegi kardiochirurgiczne i udar mózgu

Występowanie udaru mózgu w okresie okołoperacyjnym w zabiegach kardiochirurgicznych ocenia się na od 0,9 do 8% (59). Szczególnie narażeni są chorzy, u których wykonywane są jednocześnie zabiegi rewaskularyzacyjne (pomostowanie aortalno-wieńcowe) oraz operacje „wewnątrzsercowe”, np. zastawek serca. Powikłania mózgowo występują w 1 na 6 łączonych zabiegów (60). Wśród patomechanizmów odpowiedzialnych za udar wymienia się: zator z aorty wstępującej, skrzeplinę przyścienną zlokalizowaną w lewej komorze serca, mikrozatory powietrzne, agregację płytek zachodzącą podczas pomostowania aortalno-wieńcowego, zator z tętnic szyjnych i hipoperfuzję ośrodkowego układu nerwowego. Do wystąpienia udaru predysponuje zwłaszcza podeszły wiek, zmiany miażdżycowe aorty i tętnic szyjnych, skrzeplina wewnątrzsercowa, choroby naczyń obwodowych, dodatni wywiad w kierunku zaburzeń ukrwienia mózgowego. Dłate-

go podkreśla się znaczenie intensywnej diagnostyki, zwłaszcza badania ultrasonograficznego, w okresie przedoperacyjnym, w celu stwierdzenia dodatkowych czynników zwiększających ryzyko udaru, zwłaszcza zwężenia tętnic szyjnych lub zmian miażdżycowych w aorcie. Nie ma jednoznacznej opinii dotyczącej zarówno zasadności przeprowadzania endarterektomii (lub angioplastyki) w przypadku asymptotycznego zwężenia tętnic szyjnych, jak i optymalnej kolejności leczenia operacyjnego (czy najpierw zabieg na tętnicach szyjnych, czy równocześnie zabieg kardiochirurgiczny i naczyniowy).

Streszczenie

Choroby serca zwiększają ryzyko udaru mózgu. Dotyczy to zwłaszcza migotania przedsionków oraz choroby niedokrwiennej serca. Występowanie migotania przedsionków rośnie z wiekiem i szczególnie predysponuje do udarów niedokrwiniowych w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, przebytego epizodu zatorowo-zakrzepowego itd. Badania epidemiologiczne wskazują na znacznie częstsze występowanie migotania przedsionków, co w pewnym stopniu tłumaczy wysoką wczesną śmiertelność chorych w Polsce. W pracy omówiono rolę i znaczenie skutecznego leczenia przeciwzakrzepowego. U około 1/3 chorych z udarem mózgu występuje choroba niedokrwienności serca. Jest ona główną przyczyną zgonu chorych po udarze. Z drugiej strony zaburzona czynność ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu udaru mózgu może być przyczyną zaburzeń rytmu serca oraz nagłej śmierci sercowej. W pracy omówiono także związek między chorobami zastawek serca, zapaleniem wsierdza, drożnym otworem owalnym, zabiegami chirurgicznymi a udarem mózgu.

Summary

Heart disorders, specially atrial fibrillation and ischemic heart disease, increase stroke risk. The incidence of atrial fibrillation is high in elderly and strongly predisposes to ischemic stroke in case of hypertension, heart failure and thromboembolic events coexistence. Epidemiological studies revealed high prevalence of atrial fibrillation, which can determine high early fatality of stroke patients in Poland. Therefore the role of anticoagulant effective treatment is discussed in more details in the paper. One out of three stroke patients has ischemic heart disease, which stands for main cause of death. On the other hand impaired function of central nervous system can influence the heart rhythm and provoke fatal arrhythmias. The relation between heart valve diseases, endocarditis, patent foramen ovale, open heart surgery and the risk of stroke are also questioned in the paper.

* Najważniejszy czynnik ryzyka, który jednak bardziej predysponuje do udaru krwotocznego i zatokowego niż niedokrwienności.

† Zawał serca zwiększa średnio 2,5-krotnie ryzyko udaru mózgu.

‡ Markery zwiększonej krzepliwości – beta-tromboglobulina, czynnik płytkowy 4 oraz kompleks trombina-antytrombina III – korelowały dodatnio z czasem trwania migotania przedsionków.

§ Przymuszczenie kora wyspy półkuli lewej jest odpowiedzialna za przywspółczulną a prawej półkuli za współczulną kontrolę układu sercowonaczyniowego. Dlatego raczej uszkodzenie lewej półkuli powodują przewagę pobudzenia sympatycznego i zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Adres autorów:

¹*II Klinika Neurologiczna Instytut Psychiatrii i Neurologii*

²*Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie ul. Krakowskie Przedmieście 26/28 00–927 Warszawa*

Piśmiennictwo:

1. The World Bank. World Development Report 1993. Investing in health. Oxford Oxford University Press, 1993.
2. American Heart Association. Heart and stroke facts 1996 statistical supplement. Dallas (TX) American Heart Association, 1995.
3. Stegmayr B. Stroke in the community. Umea University Medical Dissertations, Umea 1996.
4. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet 1992, 339, 342–344.
5. Thorvaldsen A., Asplund K., Kuulasmaa K., et al. Stroke incidence, case fatality and mortality in the WHO MONICA Project. Stroke 1995, 26, 361–367.
6. Schulte B.P.M. Neuroepidemiology of cerebrovascular diseases. An overview in Progress in Cerebrovascular Disease. red. Chopra J.S., Jagannathan K., Lechner H., Sawhney I.M.S., Szendey G.L., Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford 1990.
7. Sacco R., Ischemic stroke. w Handboku neuroepidemiology. red. Gorelick P.B., Alter M. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong 1994.
8. Bonita R., Stewart A., Beaglehole R. International trends in stroke mortality 1970–1985. Stroke 1990, 21, 989–992.
9. Ryglewicz D., Polakowska M., Lechowicz W., et al. Stroke mortality rates in Poland did not change between 1984 and 1992. Stroke 1997, 28, 752–757.
10. Czlonkowska A., Ryglewicz D., Wiessbein T., et al. A prospective community-based study of stroke in Warsaw, Poland. Stroke 1994, 25, 547–551.
11. Easton J.D. Epidemiology of stroke recurrence. Cerebrovasc Dis 1997, Suppl.1, 2–4.
12. Staessen J.A., Fagard F., Thijs L., et al. Randomised double-blinded comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997, 350, 757–764.
13. Wolf P.A., Dawber T.R., Thomas H.E., et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke the Framingham

Study. *Neurology* 1978, 28, 973–977. **14.** Torbicki A. Migotanie przedsionków a ryzyko zatorowości tętniczej. W Migotanie przedsionków. red. G. Opolski i A. Torbicki, 109–117, Urban & Partner, Wrocław 2000.

15. Shively B.K., Gelgland E.A., Crawford M.H. Regional left atrial stasis during atrial fibrillation and flutter. *JACC* 1996, 27, 1722–1729. **16.** Sahara H., Amrani S., Kurose M., et al. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *JACC* 1997, 29, 106–112. **17.** Kanter M.C., Tegeler Ch.H., Pearce L.A., on behalf of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors, and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch Intern Med.* 1994, 154, 1372–1377. **18.** Sandercock P., Bamford J., Dennis M., et al. Atrial fibrillation and stroke prevalence in different types of stroke and influences on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *BMJ* 1992, 305, 1460–1465. **19.** Karisalo M.M., Immonen-Raiha P., Marrtila R.J., et al. Atrial fibrillation and stroke mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke* 1997, 28, 311–315.

20. Cullinane M., Wainwright R., Brown A., et al. Asymptomatic embolization in subjects with atrial fibrillation not taking anticoagulants: a prospective study. *Stroke* 1998, 29, 1810–1815. **21.** Ryglewicz D., Hier D.B., Wiszniewska M., et al. Ischemic strokes are more severe in Poland than in the United States. *Neurology* 2000, 54, 513–515. **22.** EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack of minor stroke. *Lancet* 1993, 342, 1255–1262. **23.** Gullov A.L., Koefoed B.G., Petersen P. et al. Fixed mid-dose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med.* 1998, 158, 1513–1521. **24.** Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low intensity, fixed dose, warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trials. *Lancet* 1996, 348, 633–638.

25. The Stroke/Brain Attack Briefing. National Stroke Association 1999. **26.** Weverling-Rijnsburger A.W.E., Blauw G.J., Lagaay A.M., et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997, 350, 1119–1123. **27.** Bronner L.L., Kanter D.S., Manson J.E. Primary prevention of stroke. *NEJM* 1995, 333, 1392–1400. **28.** Hart C.L., Hole D.J., Smith G.D. Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew/Paisley study in Scotland. *Stroke* 1999, 30, 1999–2007. **29.** Mascio R., Marchioli R., Vitullo F., et al., on behalf of the PROGETTO 3A Investigators. Serum cholesterol and risk of ischemic stroke results of a case-control study. *Prev Med.* 1995, 24, 128–133.

30. Benfante R., Yano K., Hwang L.J., et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: implications of shared risk. *Stroke* 1994, 25, 814–820. **31.** Lindstrom E., Boysen G., Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study. *BMJ* 1994, 309, 11–15. **32.** Eastern Stroke Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998, 352, 1801–1807. **33.** Neaton J.D., Blackburn H., Jacobs D., et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med.* 1992, 152, 1490–1500. **34.** Prospective Study Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995, 346, 1647–1653.

35. Yano K., Reed D.M., MacLean C. Serum cholesterol and haemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1989, 20, 1460–1465. **36.** Tanaka H., Ueda Y., Hayashi M., et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982, 13, 62–73. **37.** Eastern Stroke Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998, 352, 1801–1807. **38.** Iso H., Jacobs D.R. Jr, Wentworth D., for the MRFIT Research Group. Serum cholesterol levels and six year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *NEJM* 1989, 320, 904–910. **39.** Benfante R., Yano K., Hwang L.J. et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary artery disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 1994, 25, 814–820.

40. Chimowitz M.I., Poole R.M., Starling M.R., et al. Frequency and severity of asymptomatic coronary artery disease in patients with different causes of stroke. *Stroke* 1997, 28, 941–945. **41.** North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *NEJM* 1991, 325, 445–453. **42.** Hertzler N.R., Yang J.R., Bevan E.G., et al. Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 1985, 145, 849–852. **43.** Oppenheimer S.M. Neurogenic cardiac effects of cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol* 1994, 7, 20–24. **44.** Oppenheimer S.M., Martin W.M., Kedem G. Left insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone. *Clin Autonome Res* 1996, 6, 131–140.

45. Kulshreshtha N., Zhang ZL, Oppenheimer S.M. Effects of insular lesions on the rat baroreceptor reflex. *Soc Neurosci Abstracts* 1996, 22, 157. **46.** Tokgozoglou S.L., Batur M.K., Topcuoglu M.A., et al. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999, 30, 1307–1311. **47.** Oppenheimer S.M., Hachinski V.C. The cardiac consequences of stroke. *Neurological Clinics of North America* 1992, 10, 167–176. **48.** Członkowska A., Hier D.B., Mendel T. et al. Heart disease contributes to high stroke mortality in Poland. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000, 9, 76–78. **49.** Handbook of cerebrovascular diseases. pod redakcją H.P. Adams. Marcel Dekker, Inc. New York 1993.

50. Loh E., StJohn Sutton M., Wun C.C. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *NEJM* 1997, 336, 251–257. **51.** Hwa J.J., Li Y.H., Lin J.M., et al. Left atrial appendage function determined by transesophageal echocardiography in patients with rheumatic mitral valve disease. *Cardiology* 1994, 85, 121–128. **52.** Turpie A.G., Gent M., Laupacis A., et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *NEJM* 1993, 329, 524–529. **53.** Oppenheimer S.M., Lima J. Neurology and the heart. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 64, 289–297. **54.** Corr P., Wright M., Handler L.C. Endocarditis-related cerebral aneurysm: radiological changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995, 16, 745–748.

55. Di Tullio M., Sacco R.L., Gopal A., et al. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med.* 1992, 117, 461–465. **56.** Hausmann D., Mugge A., Becht I., et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992, 70, 668–672. **57.** Stollberger C., Slany J., Schuster I., et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patient with suspected paradoxical embolism. *Ann Int Med.* 1993, 119, 461–465. **58.** Chaturvedi S. Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Sci* 1998, 160, 158–160. **59.** Salasidis G.C., Latter D.A., Steinmetz D.K., et al. Carotid duplex scanning in preoperative assessment of coronary artery revascularization: the association between peripheral vascular disease, carotid artery stenosis, and stroke. *J Vasc Surg* 1995, 21, 154–162.

60. Wolman R.L., Nussmeier N.A., Aggarwal A., et al. for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. Cerebral injury after cardiac surgery. Identification of a Group at Extraordinary Risk. *Stroke* 1999, 30, 514–522.



dr T. Wesołowska,



mgr K. Chełstowski

Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny I, genu białka transferującego estry cholesterolu i genu reduktazy metylenotetrahydrofolianu a parametry lipidowe i prozakrzepowe w rodzinach obciążonych chorobą niedokrwienną serca*

Wprowadzenie

Choroba niedokrwienna serca (IHD) jest chorobą o złożonej, wieloczynnikowej etiologii. Badania prospektywne prowadzone wśród populacji różnych pod względem rasy, pochodzenia rodzinnego i środowiska potwierdzają, że czynniki genetyczne splatają się ze środowiskowymi, a predyspozycje do dziedziczenia IHD są niemożliwe do określenia wprost. Cechy kliniczne IHD na ogół ujawniają się u osób dojrzałych, ale sprzyjające rozwojowi choroby zmiany parametrów biochemicznych oraz zmiany aterosclerotyczne w naczyniach, pojawiające się w dzieciństwie i wczesnej młodości, mogą stanowić zwiastuny przyszłych zaburzeń metabolicznych (1, 2, 3, 4). Umiejętność rozpoznawania czynników ryzyka - środowiskowych i rodzinnych - umożliwi ich wykrywanie i, jeśli to wskazane i możliwe, modyfikowanie (5, 6, 7). Jest to szczególnie istotne w przypadku potomstwa rodziców, u których rozpoznaje się dyslipidemie z wielopoziomowymi defektami genetycznie uwarunkowanymi w obrębie metabolizmu lipoprotein i lipidów, nieprawidłowości układu hemostazy, układu renina - angiotensyna i/lub IHD, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, otyłość, nieracjonalne wysokokaloryczne żywienie z deficytem witaminowym (7–20).

Dzięki prospektywnym projektom badawczym, takim jak The European Atherosclerosis Research Study, z udziałem potomstwa obciążonego wywiadem przedwczesnej IHD, wiele obecnie wiadomo o czynnikach ryzyka warunkujących rozwój IHD i zależnościach genetyczno - środowiskowych, zwłaszcza w odniesieniu do dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego (21–24). Nadal pozostaje do wyjaśnienia etiologiczna rola rozpoznanych czynników w rozwoju choroby i ich wzajemne genetyczne oddziaływanie na fenotyp zmiennej biochemicznej oraz genetyczna wrażliwość probandów na wpływy środowiska (13, 16, 20, 25–29).

Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny I

Działający w krążeniu układ renina – angiotensyna – aldosteron (RAA) pełni zasadniczą rolę w utrzymaniu równowagi metabolicznej organizmu, regulując ciśnienie tętnicze krwi oraz gospodarkę wodno-elektrolitową. Obok reniny, najistotniejszym metabolicznie jest w tym układzie enzym przekształcający decapeptyd – angiotensynę I w aktywny oktapeptyd – angiotensynę II, czyli konwertaza angiotensyny I (ACE). Odkryty w latach 50. enzym ACE (EC 3. 4. 15. 1) postrzegany jest obecnie

*Praca przedstawia założenia projektu finansowanego przez KBN:4 P05B 00219

jako podlegający regulacji element metaboliczny, współodpowiedzialny za tworzenie naczyniopresyjnej, działającej mitogenicznie i prozakrzepowo angiotensyny II (30-32).

Redukcja stężenia cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości, trójglicerydów i zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, następująca w wyniku stosowania inhibitorów ACE sugeruje, iż niesprawny układ RAA, z nadmiernie aktywnym enzymem ACE, może odpowiadać za warunki metaboliczne sprzyjające pojawianiu się bądź / i nasilaniu czynników ryzyka chorób naczyniowo - sercowych (nadciśnienie, hiperlipidemia) (32, 33). W różnych patologiach serca i zmianach strukturalnych serca obserwowano wysokie aktywności ACE. Bonithon-Kopp stwierdził, że wzrost aktywności enzymu towarzyszył pogrubieniu warstwy intymy/medii w tętnicy szyjnej i obecności blaszek miażdżycowych, potwierdzonym ultrasonograficznie u kobiet i mężczyzn w 7. dekadzie życia, a Chumaczenko stwierdziła, iż makrofagi pasm ateromatycznych w ścianie ludzkich aort w różnych stadiach miażdżycy zawierają znaczne ilości ACE (34, 35). Huang obserwował wysokie aktywności ACE u szczurów z zawałem serca (MI), proporcjonalne do ostrości przebiegu zawału (36). Cambien uznał, na podstawie wyników swoich badań, zwiększoną aktywność ACE za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego (37). Aktywność ACE jest współodpowiedzialna za regulację ciśnienia tętniczego – niezależnego czynnika choroby niedokrwiennej serca. Wśród wielu badań potwierdzających tę prawidłowość Blosem wykazał korelację aktywności ACE z wartościami ciśnienia rozkurczowego u dzieci i dorosłych rasy białej (38). Aktywność ACE jest zależna od wieku i płci: chłopcy i mężczyźni mają wyższe wartości ACE niż dziewczynki i kobiety w tych samych przedziałach wiekowych (39-42). U pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi (cukrzyca, hiperlipidemia) obserwowano korelację aktywności ACE z wartościami wskaźnika masy ciała, stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz wartościami średniego ciśnienia krwi (43, 44). Wesołowska w rodzinach obarczonych przedwczesną IHD obserwowała korelację aktywności ACE synów z aktywnością ACE ich ojców, a u córek współzależność aktywności ACE z wartościami ich BMI i ciśnienia rozkurczowego. Spostrzeżenia te umacniają przekonanie o wzajemnych relacjach metabolicznych tych parametrów i sugerują wprowadzenie zmian w stylu życia potomków z ww. rodzin dla osłabienia skutków oddziaływania wysokiej aktywności ACE (42). Zróznicowana aktywność ACE oraz wpływ tego enzymu na oksydację lipoprotein powoduje, że zrozumieliśmy jest uznawanie aktywności ACE za niezależny lub

przynajmniej sprawczy czynnik w patogenezie miażdżycy.

Geny układu renina – angiotensyna (RA) są kandydatami włączonymi w proces powstawania miażdżycy, w tym gen ACE, gen receptora angiotensyny II, gen reniny i angiotensynogenu. U ludzi gen ACE ma dwa allele; I oraz D (44). Te dwa allele różnią się obecnością (insercją, I) lub brakiem (delecją, D) 287 par zasad w intronie 16. Te różnice warunkują istnienie dwóch homozygotycznych form genotypowych: DD oraz II i heterozygotycznej ID. Międzyosobnicze różnice w osoczowej aktywności ACE i jej związek z chorobami układu krążenia mogą wynikać, w pełni lub częściowo, z udziału polimorfizmu I/D w etiopatologii (42, 44-49). U podstaw tych współzależności mogą funkcjonować inne mechanizmy regulacyjne (52-54). Liczne programy badawcze oceniały częstość występowania polimorficznych odmian genu ACE u pacjentów z nadciśnieniem, IHD, dokonanym zawałem serca, z zaawansowaną stenozą, kardiomiopatią przerostową, jak i u zdrowych (37-39, 46, 47, 50, 51). Wyniki badań z różnych ośrodków światowych nie są jednoznaczne co do istoty związków genotypów ACE oraz jej aktywności z postaciami chorób układu krążenia (55-57). Do uwarunkowań tych współzależności dochodzą czynniki rasowe jak i elementy stylu życia. (38, 53, 58). Blosem uznał, iż aktywność ACE w surowicy odnosi się do polimorfizmu I/D genu ACE zarówno u dzieci jak i dorosłych, przy czym wg niego i Wanga dotyczy to jedynie do rasy białej (38, 53). Po przebadaniu dość jednorodnej populacji mężczyzn, w 3 do 9 miesięcy po zawale serca, Cambien sugerował, że wyższa, niż u zdrowych mężczyzn, częstość występowania genotypu DD powoduje wzrost ryzyka wystąpienia zawału o 34% w porównaniu do osób z genotypem ID oraz II (46). Nakauchi uważał, że genotyp DD jest raczej związany z dokonanym zawałem serca aniżeli z rozwojem IHD (10), a Miittinen, Lundpaintner i Gardeman nie wykazali korelacji obecności allelu D z ryzykiem wystąpienia zawału czy klinicznych cech IHD (49, 56, 57), mimo stwierdzenia u osób z rozpoznaną IHD wyższej częstości genotypu DD (56-57). Agerholm-Larsen w retrospektywnym programie Copenhagen City Heart Study, realizowanym w populacji ogólnej stwierdziła, że polimorfizm genu ACE, pozostający w ścisłym związku z aktywnością enzymu, objaśnia 30 - 40% zmienności aktywności ACE, ale nie jest wskaźnikiem ryzyka IHD (58).

Z homozygotycznym genotypem II wiąże się niższe o ok. 35% wartości aktywności konwertazy, a co za tym idzie mniejszą predyspozycję do zachorowania na IHD. Według Iwai, genotyp II u palących Japończyków ze stenozą >50% jest bardziej związany z wydłużeniem

czasu między pierwszym bólem wieńcowym a rozwinięciem zawału, aniżeli formy ID i DD (47, 59).

Interesujące są wyniki badań sugerujące użycie polimorfizmu I/D genu ACE jako narzędzia diagnostycznego i prognostycznego w rodzinach z dodatnim wywiadem w kierunku CHD. W podsumowaniu wyników ECTIM Study stwierdzono, iż allel D w europejskiej białej populacji jest związany z wyższymi aktywnościami ACE i z rodzinnym wywiadem fatalny przebieg zawału serca. Wykazano istotną korelację polimorfizmu DD genu ACE z wystąpieniem zawału serca nawet u osobników z prawidłową masą ciała i niskim stężeniem apolipoproteiny B. Na tej podstawie polimorfizm I/D uznano za niezależny czynnik rozwoju choroby niedokrwiennej serca (37). Rodzinne zależności polimorfizmu I/D z występowaniem CHD potwierdzają badania Tiret'a, przeprowadzone u osób, których rodzice przeszli zawał serca oraz częściowo badania Perola w Finlandii (54, 60). Szukając rodzinnego pochodzenia chorób serca w badaniach rodzeństwa osób z kardiomiopatią przerostową stwierdzono, że allel D jest jednym z genetycznych czynników związanych z przerostem ściany komorowej, a u bliźniąt normotensyjnych Knobloch potwierdził wpływ allelu D na poziom aktywności ACE i korelację aktywności enzymu z grubością i masą lewej komory. (50). Yamamoto wykazał u 10–15-letnich dzieci silną korelację pomiędzy genotypem ACE a wielkością aktywności enzymu, sugerując pojawianie się zmienności międzyosobniczej ACE wynikającej z silnego oddziaływania genotypu w bardzo wczesnym dzieciństwie (61). W badaniach normotensyjnych jednojajowych i dwujajowych bliźniąt stwierdzono, iż zwiększona częstość akcji serca oraz parametry pochodne są związane z genotypem DD i są cechami częściowo dziedzicznymi, a dziedziczenie aktywności ACE jest silnie związane z polimorfizmem I/D. Natomiast nie obserwowano różnic w aktywności ACE pomiędzy parami bliźniąt jedno- i dwujajowych (17, 62).

Badenhop znalazł istotny związek między genotypem ACE i występowaniem epizodów wieńcowych u dziadków dzieci szkolnych w wieku 6–13 lat. U dzieci, których jedno lub dwoje z dziadków miało ataki wieńcowe, występował przeważnie genotyp DD oraz ID. Ponadto występowała korelacja między genotypem ACE a stężeniem lipoproteiny (a). Zatem polimorfizm I/D u dzieci byłby związany nie tylko z występowaniem CHD czy zawału serca u rodziców, ale także z CHD u krewnych II^o (63). Wyniki badań prospektywnych i doświadczalnych nie są jednoznaczne. Polimorfizm I/D genu ACE, postrzegany od początku lat 90. jako niezależny czynnik ryzyka choroby niedo-

krwiennej serca, nie ma ciągle zastosowania diagnostycznego w klinice ani w postępowaniu profilaktycznym. Stanowi jednak obiekt badań w grupach tzw. wysokiego ryzyka, bowiem wysokie aktywności konwertazy łączą się z genotypem DD, a co za tym idzie – z wysokim stężeniem angiotensyny II. Wysokie ilości tego peptydu w warunkach zespołu polimetabolicznego mogą potęgować procesy miażdżycowe (nie tylko poprzez prooksydacyjne działanie na kwasy tłuszczowe w LDL). Protrombogeniczne właściwości angiotensyny II umacniają sugestię o interakcji genotypu ACE z tworzeniem zakrzepu naczyniowego – elementu aterogenezy.

Czynniki prozakrzepowe i lipidowe

Zaburzenia równowagi między fibrylizacją i krzepnięciem są włączone w mechanizm rozwoju choroby wieńcowej, a czynnik fibrynolityzy PAI-1 oraz czynniki krzepnięcia, między innymi fibrynogen i czynnik VII, łączone ze zwiększonym ryzykiem rozwoju IHD (19, 65, 66).

Fibrynogen jest glikoproteiną o ciężarze cząsteczkowym 340 kD, zawierającą pary trzech niejednakowych łańcuchów polipeptydowych: α , β , γ ; synteza ich jest nierównoległa. Zwiększona synteza jednego z łańcuchów prowadzi do nasilenia w hepatocycie syntezy dwóch pozostałych. Czynniki genetyczne różnie silnie oddziałują na poziom fibrynogenu: wg Hamstena w blisko 51%, wg Humpfriesa zaledwie w 15% (68, 69). Stąd liczne programy próbujące wyjaśnić mechanizm zmienności stężenia fibrynogenu i jej związku z predyspozycją do rozwoju chorób naczyniowo-mózgowych, zawału serca i chorób naczyń obwodowych. W analizie badań prospektywnych Ernst określił współzależność stężenia fibrynogenu z poważnymi, niezależnymi czynnikami ryzyka IHD: surowiczym stężeniem trójglicerydów, cholesterolu, wartością ciśnienia tętniczego, cukrzycą, wiekiem, płcią i sytuacją socjo-ekonomiczną oraz paleniem tytoniu (70, 71). Halle obserwował u zdrowych, niepalących mężczyzn ze, stężeniem fibrynogenu w osoczu poniżej 2,9 g/l, obecność frakcji małych, gęstych lipoprotein LDL, niezależnych fenotypowo od wieku, wkaźnika masy ciała, oporności na insulinę, stężenia całkowitego cholesterolu, trójglicerydów surowicy, kwasu moczowego i wartości ciśnienia tętniczego. Powody tych związków są niepokojące, ponieważ małe, gęste LDL stanowią tu poważne zagrożenie metaboliczne, z uwagi na zakłóconą równowagę przemian HDL w VLDL. Skutkuje to zwiększeniem stężenia trójglicerydów i obniżeniem frakcji HDL₂ (71). W obecności zwiększonych stężeń trójglicerydów i nieprawidłowych rozmiarów cząsteczek LDL należy rozważać możliwość, iż

fibrynogen nie tylko jest współsprawcą tworzenia zakrzepu przyściennego, ale także uczestniczy w formowaniu blaszki miażdżycowej (72); stymuluje również migrację miocytów. Fibrynogen, jako białko ostrej fazy, może być odzwierciedleniem procesu zapalnego, jakim jest tworzenie płytki miażdżycowej. Narastanie takich zmian w procesie zapalnym może stanowić pierwszorzędną przyczynę rozwoju chorób naczyniowych, w tym choroby wieńcowej serca.

Związek procesu zapalnego z genotypem fibrynogenu potwierdził de Maat, dowodząc, u osób z genotypem -455AA dla genu łańcucha beta-fibrynogenu, istnienie znacznie wyższego stężenia tego białka aniżeli u osób z dwoma innymi genotypami. Ponadto zauważył, że u osób nieleczonych, z poziomami fibrynogenu od 4 do 8 mmol/l, istnieje dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem fibrynogenu a ilością i wielkością zmian angiograficznych. Allel 455A może promować ostrą fazę zapalną z wyrzutem wysokich stężeń fibrynogenu. Może to nie tylko być patogenetycznym powodem progresji miażdżycy naczyń wieńcowych, ale także stanowić podstawę do wczesnego wdrożenia leczenia hipolipemicznego lub przeciwwzakrzepowego (73). Wg Wang'a genotyp fibrynogenu nie wpływa istotnie na jego poziom w populacji pacjentów z potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową, ale podwyższone stężenia fibrynogenu korelują z występowaniem wieńcowej choroby serca i ostrością jej przebiegu, z silnym oddziaływaniem na tę współzależność palenia tytoniu (74). Thompsom wykazał, że poziom fibrynogenu jest niezależnym predyktorem rozwinięcia się objawów choroby wieńcowej serca w przyszłości, oraz że niskie stężenia fibrynogenu są wskaźnikiem „niskiego” ryzyka rozwinięcia epizodów wieńcowych u ludzi, nawet w sytuacji współistnienia w ustroju wysokich stężeń cholesterolu (65). Carter wykazała, że u mężczyzn ryzykiem udaru niedokrwionego mózgu jest stężenie fibrynogenu, które zwiększa się, przede wszystkim, pod wpływem dymu papierosowego i substancji w nim zawartych. U kobiet ryzykiem choroby nie jest stężenie białka, ale zmiana strukturalna cząsteczki fibrynogenu, powodująca albo bardziej stabilny skrzep albo większą oporność na działanie lityczne plazminy (75).

U dzieci i młodzieży – potomków ojców z przedwczesną miażdżycą naczyń wieńcowych – Rallidis obserwował zwiększone ilości PAI-1, fibrynogenu, cholesterolu całkowitego i LDL, trójglicerydów, apolipoproteiny B i lipoproteiny (a), przy czym stężenie PAI-1 było skorelowane ze zmianami stężenia TG, apoB i fibrynogenu (76). To pozwoliło autorom sugerować, że uszkodzona funkcja fibrynolizy i krzepnięcia u tych dzieci predystynuje je do rozwinięcia cech klinicznych IHD. Podobnie Cesari uznaje w ba-

daniach u bliźniąt, że na wartość PAI-1, parametr fibrynolizy, oddziałuje dziedziczenie (77). Z kolei Cook zwracał uwagę, że nadwaga i łącząca się z nią niska aktywność fizyczna u dzieci pozostają w prostej relacji do stężenia fibrynogenu i aktywności czynnika VII, sugerując, że uwarunkowania fizyczne w dzieciństwie będą rzutować na ryzyko IHD w dorosłości (20).

Obserwacje te umacniają przekonanie, że stężenie fibrynogenu powinno być zawsze oznaczane, gdy szacowana są inne czynniki ryzyka IHD.

Aktywność układu krzepnięcia jest przynajmniej w części czynnikiem sprawczym włączonym w rozwój miażdżycy, zawału serca czy nagłą śmierci sercową. Meade w swoich publikacjach wskazuje na czynnik VII (FVII) jako na niezależny czynnik ryzyka choroby wieńcowej serca (78). Podobnie czyni to Hoffman po realizacji badań u osób młodych. 6-letnie badania PROCAM study wykazały jedynie tendencję do wystąpienia wyższych aktywności czynnika VII u osób z klinicznymi objawami CHD (79). Tracy wyklucza zmienność aktywności czynnika VII jako przyczynę incydentów wieńcowych u osób starszych (80). Junker w Prospective Cardiovascular Münster Study wykazał istotnie wyższą aktywność czynnika VII u mężczyzn (średnia wieku 43 lat) z cechami CHD, w porównaniu do wartości u ich rówieśników bez objawów choroby (81). Wykazał także tendencję do wyższych aktywności FVII u mężczyzn, u których choroba zakończyła się nagłą śmiercią sercową. Powyższe badania nie potwierdziły, że FVII jest niezależnym czynnikiem CHD, ale jego predykcja wzmacnia się, gdy współistnieją z CHD sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka: palenie tytoniu, zawał, CHD w rodzinie, wysoki poziom fibrynogenu, cholesterolu, LDL i TG oraz niskie stężenie Ch-HDL. Autorzy sugerują, iż FVII staje się czynnikiem ryzyka dla CHD w obecności dodatkowo istniejących czynników zagrożenia i musi on być oceniany, gdy są rozważane czynniki sercowo-naczyniowe u mężczyzn, zwłaszcza młodych; badania wcześniejsze nie potwierdziły jego znaczenia prognostycznego w pokoleniu starszych ludzi (80).

Zmienność fenotypowa aktywności czynnika VII jest w około 40% warunkowana genetycznie. Rozpoznane do tej pory polimorfizmy genowe FVII i mutacja różnicują aktywność FVII, przy czym nie znajduje się znaczących różnic w ilościowej zmienności fenotypowej pomiędzy wartością antygeny FVII a jego aktywnością. Powodem tego mogą być polimorfizmy odpowiedzialne za zmienności obu parametrów (82). Podnoszone jest oddziaływanie wieku, dyslipidemii oraz kwasów tłuszczowych diety na aktywność FVII (83-85). Współzależność lipoprotein i lipidów z czynnikiem VII może wynikać z ich powinowactwa do kompleksowania

z inhibitorem czynnika tkankowego (TFPI), regulującego przemianę kompleksu FVII-czynnik tkankowy. W przebiegu dyslipidemii typu IIa, IV i IIb aktywność FVII jest proporcjonalnie coraz wyższa, prawdopodobnie na skutek wzmoczonej syntezy, a aktywność TFPI jest wyższa w hipercholesterolemii i hiperlipemii mieszannej niż u osób z normolipemią (86). W dyslipidemii małe gęste LDL mogą inaktywować TFPI, który staje się niezdolny do hamowania czynnika tkankowego tworzonego na makrofagach, które biorą udział w aterogenezie. Inna hipoteza przyjmuje, że krążące LDL mogą przyciągać TFPI ze śródbłonna powodując, że jego powierzchnia staje się bardziej podatna na tworzenie zakrzepów. W stanie hipertrójglicerydemii ujemna korelacja między stężeniem TG a TFPI jest zależna od poziomu cholesterolu LDL. Oddziaływania genetyczne na aktywność FVII są zależne od czynników środowiskowych, na co wskazują spostrzeżenia dotyczące wzmoczonej aktywności czynnika VII w stanie hipertrójglicerydemii popokarmowej i leczenia hipolipemicznego w HTG, skutkującego obniżeniem aktywności FVII. Modyfikacja proporcji kwasów tłuszczowych nasyconych i nienasyconych w diecie przez suplementację diety kwasem linolowym poprawia intensywność wykrzepiania, obniżając aktywność FVII (84). Zmiany stężenia TG w surowicy współistniały ze zmianami aktywności FVII u dorosłych par rodzeństwa bliźniaczego. Badania te wskazują, że istnieje szczególne genetyczne wpływy w stosunku do aktywności czynnika VII i stężenia trójglicerydów (86).

Interakcje pomiędzy czynnikiem VII i lipoproteinami (lipidami) podtrzymują sugestię o potencjalnej roli FVII jako czynnika ryzyka CHD oraz o udziale czynnika VII w procesie miażdżycy i prawdopodobieństwie udziału FVII w etiopatologii choroby niedokrwiennej serca. Pozostaje kontynuować badania wzajemnych relacji pomiędzy genotypami parametrów wykrzepiania a ich aktywnościami, w powiązaniu z genetycznymi i środowiskowymi uwarunkowaniami dyslipidemii i innych nieprawidłowości metabolicznych, włączonych w patogenezę choroby niedokrwiennej serca w warunkach rodzinnej IHD.

Homocysteina; polimorfizm genu reduktazy metylenotetrahydrofolianu

Homocysteina (Hcys) została włączona do kompleksu czynników ryzyka IHD niedawno, chociaż jej udział w odniesieniu do układu hemostazy i metabolizmu lipoprotein był już wcześniej rozpoznany (87-89). Hcys jest aminokwasem siarkowym pochodzącym z przemiany innego aminokwasu – metioniny. W dal-

szych przemianach jest katabolizowana do cystationiny i cysteiny. W tę reakcję włączona jest β -syntaza cystationiny, której synteza jest genetycznie regulowana. Cystationina może być w innym szlaku remetylowana do metioniny, w reakcji zależnej od kwasu foliowego i witaminy B₁₂. Ten etap przemian jest katalizowany przez reduktazę 5, 10-metylenotetrahydrofolianu (MTHFR); w rezultacie powstaje 5-metylotetrafolian.

Podjęto badania dla wyjaśnienia związków stężenia homocysteiny osoczowej, jako czynnika aterogennego, z chorobą naczyń wieńcowych, mózgowych i obwodowych i zakrzepami żylnymi, przewlekłą niewydolnością nerek oraz z pierwszorzędownymi czynnikami ryzyka IHD (90). Niejasne pozostają mechanizmy inicjujące zmiany naczyniowe, ale jest potwierdzone, że podwyższone stężenia Hcys mogą uszkodzić śródbłonek, co usposabia do tworzenia zakrzepów, wzmacnia proliferację miocytów, a przede wszystkim nadmiar Hcys powoduje nasilony stres oksydacyjny (90).

Metaanaliza wyników badań prowadzonych przed 1995 r. wykazała, że w odniesieniu do choroby wieńcowej tętnic podwyższenie stężenia Hcys w osoczu o 5 μ mol/L jest równoważnikiem zwiększenia stężenia cholesterolu o 0,5 mmol/l (87). Destrukcyjne oddziaływanie wysokich stężeń Hcys na przemianę lipidów poprzez jej prooksydacyjne właściwości w odniesieniu do LDL oraz działanie prozakrzepowe są regulowane genetycznie i/lub przez czynniki środowiskowe. Ponieważ w kaskadzie tworzenia Hcys biorą udział witaminy – kwas foliowy i kobalamina, to niedobór ich spowodowany niedostatecznym dowozem z diety, może stać się przyczyną nadmiernego poziomu Hcys w ustroju. Osoby palące papierosy lub/i pijące alkohol w ilościach wyższych niż użycie okazjonalne mają niedobór wspomnianych witamin. Zwiększone ryzyko choroby niedokrwiennej serca jest związane z niskimi wartościami kwasu foliowego i kobalaminy. Sugeruje to niezależny wpływ tych witamin na proces miażdżycy (91). Zatem Hcys może funkcjonować jako marker aterogenezy. Na umocnienie tej sugestii Christensen stwierdził niedawno u pacjentów wieku 60 lat, z pierwszym zawałem mięśnia sercowego, rozpoznany w 24 godzinach choroby, niedobór kwasu foliowego związany z nałogiem palenia i wysokie stężenia Hcys, pozostające w ujemnej korelacji ze stężeniem ChHDL i apoA-1 (92). W minionym roku opublikowano cenne wyniki badań dotyczących wpływu uwarunkowań genetycznych na regulację aktywności enzymów włączonych w przemianę Hcys. Rozpoznano do tej pory mutacje genu syntazy cystationiny, mutację MTHFR i tranżycję zależną od witaminy B₁₂ genu syntazy metioniny. W badaniach u młodych pacjen-

tów obojga płci (wiek poniżej 50 lat), z przedwczesną chorobą wieńcową serca, prowadzono rozpoznanie powyższych mutacji genowych i wartości Hcys w osoczu. Nie potwierdzono częstości występowania homozygotycznych genotypów, wyróżniających tych chorych od osób kontrolnych. Znaczenie homozygotyczności jest podnoszone jedynie w stosunku do osób z hiperhomocysteinemią mieszaną, tzn. na czczo i po obciążeniu metioniną (93). Wang potwierdził minimalny udział mutacji MTHFR w różnicowaniu stężenia Hcys u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową, przy czym podniósł znaczenie prognostyczne silnej korelacji pomiędzy stężeniem homocysteiny a aktywnością zewnątrzkomórkowej dysmutazy ponadtlenkowej (90). Stężenie Hcys łagodnie podwyższone, promujące wykrzepianie, mogłoby mieć znaczenie jako zwiększone ryzyko niestabilnej choroby wieńcowej.

Przy rozważaniu wartości prognostycznej genotypów odpowiedzialnych za fenotypy parametrów mierzonych w osoczu trudno pominąć opracowanie Fernandez – Arcas (94). Analizuje ona zmiany częstości występowania genotypów czterech genów, w tym ACE i MTHFR, zachodzące w grupach różniących się wiekiem i w zależności od płci, w populacji zdrowej i z zawałem serca. Częstość allelu V genu MTHFR zmniejsza się z wiekiem mężczyzn zdrowych, a polimorfizmy genów układu RA i MTHFR, odniesione bezpośrednio lub pośrednio do funkcjonalnego stanu pacjentów, różnicują płęć męską od żeńskiej i są związane z ryzykiem zawału serca.

Bardzo ważne w badaniach nad rolą genotypu MTHFR i stężenia Hcys są poszukiwania związków tych parametrów z wiekiem populacji i odnoszenie tych relacji, mających znaczenie prognostyczne, do dorosłości. Stężenia Hcys są wiekozależne i różnicujące płęć; u dziewcząt wartości są wyższe niż u chłopców, przy czym regulacja genetyczna odpowiada za blisko 3% zmienność wartości Hcys (95). Rozkład wartości Hcys u dzieci i młodzieży jest prawoskośny, tak jak u dorosłych, jak wykazał de Laet w populacji dzieci belgijskich (96). Wyraźny jest wpływ suplementacji witaminowej na stężenie Hcys u dzieci w wieku 13–14 lat; kwas foliowy jest determinantą stężenia Hcys, a subwysokie wartości Hcys u małego odsetka dzieci stanowią już potencjalnie wysokie ryzyko rozwinięcia choroby sercowo - naczyniowej w dorosłości, mimo że nie znaleziono korelacji ani ze stężeniem lipidów osocza, ani z wywiadem dodatnim rodzinnej IHD, a jedynie słabe zależności wartości Hcys z wielkością BMI i ciśnieniem skurczowego krwi (97). Inaczej wnioskował Greenlund badając 600 dzieci rasy białej w wieku 5 – 17 lat, w odniesieniu do rodzicielskiego wywiadu IHD (98). Stwierdził wyż-

sze stężenia Hcys u dzieci z rodzin obciążonych IHD, ale nie znalazł zróżnicowania stężeń Hcys w obrębie płci.

Dotychczasowe badania rozkładu wartości Hcys w populacji ogólnej, ludzi zdrowych i chorych, wśród pokoleń rodziców i potomstwa, oraz badania uwarunkowań genetycznych z uwzględnieniem polimorfizmów genów włączonych w przemianę Hcys – nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi w stosunku do wartości Hcys i polimorfizmów genowych jako predyktorów chorób sercowo-naczyniowych w rodzinach obciążonych IHD. Badanie rodzicielskich wartości parametrów – cech ryzyka IHD – genetycznie uwarunkowanych i poddających się wpływom środowiska i odnoszenie ich do wielkości zmierzonych u potomstwa oraz rozpoznanie międzygenotypowych oddziaływań może nadać rangę Hcys i polimorfizmowi MTHFR jako narzędziom w szacowaniu zagrożenia IHD.

Polimorfizm genu białka transferującego estry cholesterolu

Ujemna korelacja stężenia Hcys i stężenia Ch–HDL i ApoA1 przypomina zależność pomiędzy Ch–HDL a aktywnością białka transferującego estry cholesterolu (CETP). Relacja tych ostatnich wartości rzutuje na rozwój objawów choroby niedokrwiennej serca, ponieważ niskie stężenia Ch–HDL są istotnym i niezależnym wskaźnikiem ryzyka choroby wieńcowej serca.

CETP jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej od 66 – 77 KD. Ekspresję mRNA dla CETP wykryto w wielu tkankach człowieka, znaczącą w wątrobie i tkance tłuszczowej. Komórki układu limfatycznego, makrofagi i limfocyty też mają zdolność wytwarzania CETP (99). Stężenie i aktywność CETP mogą być regulowane przez różne czynniki środowiskowe i wewnętrzne ustroju, jak alkohol, palenie tytoniu, aktywność fizyczna, dyslipidemie (100). Lipoproteiny HDL oraz CETP odgrywają zasadniczą rolę w transporcie cholesterolu z tkanek obwodowych i naczyń wątroby, co wyjaśnia znaczenie HDL. Podczas tego procesu zachodzi estryfikacja wolnego cholesterolu, katalizowana przez acylotransferazę lecytyna: cholesterol. W następnym etapie odbywa się transfer estrów cholesterolu do lipoprotein bogatych w TG za pośrednictwem CETP. Nieprawidłowy transport estrów może mieć swój udział w procesie miażdżycy (101). Mechanizmy redukujące stężenie Ch–HDL stają się interesujące u pacjentów z chorobą wieńcową serca, zwłaszcza współistniejącą z hipertrójglicydemią i wysokim stężeniem cholesterolu wolnego (102). O ile zrozumią jest, że zwiększony

transfer estrów cholesterolu i niskie stężenie Ch-HDL są w swojej naturze miażdżycorodne, o tyle pozostają nadal niejasne związki zachodzące w stanie IHD u osób z normolipemią i z prawidłowymi wartościami Ch-HDL. Może to sugerować istnienie innego mechanizmu regulacji, aniżeli poprzez ścieżkę z udziałem CETP (104).

Zwiększony transfer estrów cholesterolu może być równoległy z gromadzeniem aterogennych małych gęstych lipoprotein LDL. U osób z hipertrójglicydemią sugeruje się w regulacji stężenia Ch-HDL udział nie tylko CETP, ale też systemu lipaz i LCAT (102).

Aktywność CETP poddaje się wpływom warunków środowiskowych, tj. diety, palenia tytoniu, treningu, zatem takim, które są czynnikami ryzyka IHD. U palących papierosy obserwowano ujemną korelację Ch-HDL i CETP. Przyczyny tego mogą być różne: obniżona aktywność LCAT, wzmożona synteza CETP stymulowana przez dym papierosowy lub nasiloną syntezę lipoprotein o niskiej gęstości, zmniejszająca ilość HDL. U palących osób z objawami IHD lub innych chorób sercowo-naczyniowych korelacja aktywności CETP i palenia tytoniu jest dodatnia. Freeman zaprzeczał różnicowaniu aktywności CETP przez nałóg palenia, ale łączył rolę palenia z kształtowaniem fenotypów lipoprotein, postrzeganych jako aterogenne, a stwierdzanych u palących (105).

Współzależność między aktywnością CETP a istnieniem CHD jest dyskusyjna, ponieważ pacjenci z wartościami Ch-HDL > 1,55 mmol/l mają przeważnie niższe ryzyko i słabszy rozwój CHD, zwykle niezależnie od genotypu CETP (103). O właściwościach antymiażdżycowych cząsteczek HDL w niedoborze aktywności CETP może decydować poziom Ch-HDL oraz jakościowa budowa cząsteczki HDL. Bardziej pro- niż przeciwmiażdżycowa natura HDL, przy deficycie CETP, będzie wiązać się z niewydolną estryfikacją cholesterolu i tworzonymi prebeta-HDL, indukującymi sprawny przepływ cholesterolu sprzyjający aterogenezie (103).

Powszechnie znane są polimorfizmy genu CETP: Taq1B w intronie 1 oraz tranzycja izoleucyny w pozycji 405 na walinę w eksonie 14. Allel B1 genu Taq1B występuje częściej niż B2. Z genotypem homozygotycznym B1B1 wiążą się wysokie aktywności białka CETP, a z B2B2 – niskie aktywności tego białka. Gudnasson określił u mężczyzn z wczesną chorobą niedokrwinną serca aktywność CETP o 2, 5% wyższą aniżeli u mężczyzn bez patologii (13). Różnica ta okazała się bardzo znacząca po odniesieniu jej do genotypów CETP. Ponieważ z genotypem B2B2 wiążą się najniższe aktywności CETP, to obserwowano u nich najwyższe stężenia Ch-HDL i apoA1. Gudnasson uznał polimorfizmy Taq1B za niezależne funkcjonalne zmienne w genie CETP, które mogą oddziały-

wać na aktywność CETP, a zatem i na stężenie Ch-HDL. Wg Kuivenhoven istnieje istotny związek pomiędzy odmianą genu CETP i progresją miażdżycy naczyń wieńcowych, która jest niezależna od stężenia Ch-HDL i aktywności lipolitycznych enzymów osocza (106).

Odmiany genotypowe mogą wskazywać mężczyzn z cechami CHD, którzy odniosą korzyść terapeutyczną przy hipolipemicznym leczeniu statynami; wykazano, że prawastatyna u pacjentów z genotypem B1B1 opóźnia progresję choroby. Takiej zmiany nie obserwowano u leczonych z genotypem B2B2. Według Dullart'a wpływ genu Taq1B jest modyfikowany przez czynniki środowiskowe, a konkretnie przez dietę bogatą w kwas linolowy i ubogocholesterolową (107). Istotne zmiany w stężeniu Ch-LDL i Ch-HDL obserwował on u pacjentów z genotypem B2B2, chorych na cukrzycę insulinozależną. Uznał po tych obserwacjach, że polimorfizm Taq1B jest silnym determinantem Ch-HDL u osób z cukrzycą insulinozależną.

Białko transferujące estry cholesterolu, włączone w podstawy przemian lipoprotein, poprzez swoje uwarunkowania genetyczne i środowiskowe może uczestniczyć w innych procesach regulowanych genetycznie, w tym biorących udział w aterogenezie, np. w syntezie ApoA1, ApoAIV, ApoCIII czy receptora dla LDL (108).

Złożoność fenotypu choroby wieńcowej powodowana jest interakcją pomiędzy różnymi czynnikami środowiskowymi a uwarunkowaniami genetycznymi występującymi u określonej osoby. Znaczenie uwarunkowań genetycznych, usposabiających do rozwoju miażdżycy nie podlega dyskusji, ale determinanty genetyczne choroby niedokrwiennej są mniej zrozumiałe, głównie dlatego, że większość aterogennych cech biochemicznych jest pod kontrolą poligenową. Istnieje wiele różnych genów, ich form polimorficznych i mutacji, które poprzez wchodzenie w oddziaływanie międzygenowe oraz interakcje z czynnikami środowiskowymi, stają się odpowiedzialne za tworzenie fenotypu miażdżycy. Liczne badania populacyjne wskazują na wykorzystywanie nowych metod do lokalizowania i identyfikacji genów wywołujących chorobę o złożonym sposobie dziedziczenia. Odnosi się to do analizy sprzężeń w obrębie par rodzeństwa, pozwalającej na wykazanie u osób o określonym fenotypie, a dotkniętych rodzinnie chorobą, zwiększonego prawdopodobieństwa odziedziczenia pewnego locus w chromosomie, niż można by się spodziewać stosując losową segregację genów wg praw Mendla. Sprzężenia i prawdopodobieństwo częstszego wystąpienia określonego allelu u osób obarczonych chorobą zależą od wywiadu genetycznego, pokrewieństwa

i pochodzenia osobników oraz populacji. Pomyślność w oszacowaniu wyników analizy, wykorzystywanych do oceny prawdopodobieństwa rozwoju cech choroby wieńcowej serca czy chorób sercowo – naczyniowych w przyszłości, zależy od doboru jednorodnej genetycznie populacji „chorej” i kontrolnej. Dla osiągnięcia tych celów stosowane obecnie narzędzia i metody badawcze winny być użyte zarówno w obrębie rodzin wielodzietnych jak i w modelu potomstwa bliźniaczego.

Streszczenie

Choroba niedokrwienna serca ma złożoną, wielowątkową etiologię, uwarunkowaną genetycznie i środowiskowo. Ostatnio, dzięki osiągnięciom biologii molekularnej, znanym wcześniej czynnikiem ryzyka tej choroby próbuje się przypisać odpowiednie podstawy genetyczne, rozważając przy tym różne polimorfizmy czy mutacje jako odpowiedzialne za stopień ekspresji uwarunkowanej nimi cechy. W pracy rozważa się rolę polimorfizmu genu ACE genu MTHFR i genu CETP, oddzielnie i we wzajemnych interakcjach, w patogenezie miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca. Omówiono też ich znane i potencjalne powiązania z niektórymi, lipidowymi i prozakrzepowymi czynnikami ryzyka. Dla weryfikacji hipotezy o poligenicznym uwarunkowaniu choroby niedokrwiennej serca zaproponowano model potomstwa ojców obciążonych tą chorobą, w szczególności potomstwa bliźniaczego.

Summary

Ischaemic heart disease is a multifactorial disease caused by the interaction of environmental and genetic factors. Molecular biology techniques allow to search the genetic basis of IHD risk factors which we have recognized since some time. Recently many scientists have been considering polymorphisms and mutations of genes as which are responsible for the biochemical traits phenotypes. In presented article the authors have been considering the role of ACE, MTHFR and CETP gene polymorphisms, separately and in interaction, in atherosclerosis and IHD pathogenesis. They have presented some known and possible connections between these above - mentioned gene polymorphisms and some lipid and prothrombotic risk factors of IHD. The aim of the work is to verify the hypothesis of the IHD polygenic dependence in risk groups with possible development of IHD in future. Authors have proposed to use as an experimental model the offspring with parental positive history of IHD, especially - twins.

Adres autorów:

*Zakład Biochemii Klinicznej
i Diagnostyki Laboratoryjnej PAM
Centrum Badań nad Miażdżycą
al. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin*

Piśmiennictwo:

1. Lamon-Fava S, Wilson PWF, Schaefer E. J: Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham offspring study. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1509–151. 2. Tonstad S., Joakimsen O, Stensland-Bugge E: Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 984. 3. Stary H. C: Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arterioscler* 1989; 9 (1 suppl.): 119. 4. Kwiterovich PO, Jr.: Dyslipoproteinemia and other risk factors for atherosclerosis in children and adolescents. *Atheroscler* 1994; 108 (Suppl.): 55.
5. Nestel PJ: Controlling coronary risk through nutrition. *Can J Cardiol.* 1995; 11 (suppl. G): 9. 6 Puska P: Changes in risk factors for coronary heart disease during 10 years of a community intervention programme (North Karelia project). *Brit Med J* 1983; 287: 1840. 7. Assmann G, Schulte H: The prospective cardiovascular Munster Study: prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1987; 59: 9G. 8. Chudek J, Niemir Z, Kokot F: Znaczenie patogenetyczne polimorfizmu genów układu renina – angiotensyna. *Pol Arch Med Wewn* 1996; 96: 369. 9. Raitakari OT, Porra KVK, R (s (nen L i wsp.: Relations of life-style with lipids, blood pressure and insulin in adolescents and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atheroscler.* 1994; 111: 237.
10. Nakauchi Y, Suehiro T, Yamamoto M i wsp.: Significance of angiotensin I-converting enzyme and angiotensin II type receptor gene polymorphism as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 125: 161–169. 11. Berg K, Kondo I, Drayn D, Lawn R: „Variability gene” effect of cholesteryl ester transfer protein (CETP) genes. *Clin Genet* 1989; 35 (6): 437–45. 12. Schaefer EJ, Lahoz C, Couture P, Cendoroglo M, Russo G, Cupples LA, Wilson PWF, Ordovas JM: High – density cholesterol as a coronary heart disease risk factor and gene mutations affecting high – density lipoprotein cholesterol levels; results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 1999; 146 (Suppl. 1): S4–S5. 13. Gudnasson V, Kakko S, Ni-caud V, Savolainen MJ, Kesaniemi YA, Tahvanainen E, Humpries S: Cholesteryl ester transfer protein gene effect on CETP activity and plasma high-density lipoprotein in European population. The EARS Group. *Eur J Clin Invest* 1999;29 (2): 116–128. 14. Goldstein JL, Scrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG: Hyperlipidemia in coronary heart disease. II: genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52: 1544–1568.
15. Sprecher DL, Hein MJ, Laskarzewski PM: Conjoint high triglycerides and low HDL cholesterol across generations; analysis of proband hypertriglyceridemia and lipid/lipoprotein disorders in first – degree family members. *Circulation* 1994;90: 1177–84. 16. Edwards KL, Mahaney MC, Motulsky AG, Austin MA: Pleiotropic, genetic effects on LDL size, plasma triglyceride, and HDL cholesterol in families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*

- 1999;19: 2456–2464. **17.** Busjahn A, Voss A, Knobloch M, Jeschke E, Wessel N.: Angiotensin – converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms and heart rate variability in twins. *Am J Cardiol* 1998; **81** (6): 755–760. **18.** Narkiewicz K, Szczech R, Winnicki M, Chrostowska N, Pawłowski R, Lysiak – Szydłowska W, Choe I, Kato M, Sivitz WI, Krupa – Wojciechowska B: Heritability of plasma leptin levels; a twin study. *J. Hypertens.* 1999;17 (1): 27–31. **19.** Bara L, Nicaud V, Tiret L, Cambien F, Samama MM: Expression of paternal history of premature myocardial infarction on fibrinogen, factor VII and PAI-1 in European Offspring – the EARS Study. *European Atherosclerosis Research Study Group. Thromb-Haemost* 1994; **71** (4): 434–40.
- 20.** Cook DG, Whincup PH, Miller G, Carey IM, Adshad FJ, Papacosta O, Walker M, Howarth D: Fibrinogen and factor VII levels are related to adiposity but not to fetal growth or social class in children aged 10–11 years. *Am J Epidemiol* 1999;150 (7): 727–736. **21.** Rosseneu M, Fruchart JC, Bard JM, Nicaud V, Vinaimont N, Cambien F, de Becker G: Plasma apolipoprotein concentrations in young adults with a parental history of premature coronary heart disease and in control subjects. The EARS Study. *Circulation* 1994; **89**: 1967. **22.** Cuno SPM, Uiterwaal C, Witteman JC, van Stiphout WA, Krauss XH, de Brijn AM, Hofman A, Grobbee DE: Lipoproteins and apolipoproteins in the young and familial risk of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996; **122**: 235–44. **23.** Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, Wu LL, Hasstedt SJ, Berry TD, Barlow GK, Stults BM: Genetic Basis of familial dyslipidemia and hypertension: 15-year results from Utah. *Am J Hypertens* 1993; **6**: 319S–327S. **24.** Lamarque B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, Despres JP: Apolipoprotein A-1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five – year follow-up of men in the Quebec (ck Cardiovascular Study. *Circulation* 1996; **94**: 273–278.
- 25.** Heller RF, O’Connell DL, Roberts DC, Allen JR, Knapp JC, Steele PL, Silove D: Lifestyle factors in monozygotic and dizygotic twins. *Genet Epidemiol* 1988; **5** (5): 311–21. **26.** Goldbourt U, Neufeld HN: Genetic aspects of arteriosclerosis. *Arteriosclerosis* 1986; **6** (4): 357–377. **27.** Rosseneu M, Cambien F, Vinaimont N, Nicaud V, De-Backer G: Biomarkers of dietary fat composition in young adults with a parental history of premature coronary heart disease compared with controls. *Atherosclerosis* 1994; **108** (2): 127–36. **28.** Ronnema T, Karonen SL, Rissanen A, Koskenvuo M, Koivisto VA: Relation between plasma leptin levels and measures of body fat in identical twins discordant for obesity. *Ann Intern Med* 1997; **126** (1): 26–31. **29.** Bouchard C: Genetic determinants of regional fat distribution. *Hum Reprod* 1997; **12** (Suppl. 1): 1–5.
- 30.** Skeggs LT, Khan RJ, Shumway NP: The preparation and function of the angiotensin converting enzyme. *J. Exp. Med.* 1956; **103**: 295. **31.** Dahlen M. J. A. P, Lombardi DM, Bosman FT i wsp.: Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circ Res* 1991; **68**: 450. **32.** Cleland J. G. F.: ACE inhibitors and heart failure. *Lancet* 1992; **339**: 687. **33.** Chobanian A. V., Haudenschild CC, Nickerson C: Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990; **15**: 327. **34.** Bonithon-Kopp C, Ducimetiere P, Touboul PJ i wsp.: Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening. *Circulation* 1994, **89**, 952–954.
- 35.** Chumachenko P, Chodakowa T., Danilov S. i wsp.: Angiotensin – converting enzyme in the monocytes and macrophages in atherosclerosis. 66th Congress of the European Atherosclerosis Society. Florencia 1996. Abstract Book, 128. **36.** Huang JF, Llorens-Cortes C i wsp.: Discrepancy between plasma and lung angiotensin-converting enzyme activity in experimental congestive heart failure. A novel aspect of endothelium dysfunction. *Circ Res* 1994; **75**: 454–461. **37.** Cambien F, Costerousse O, Tiret L i wsp.: Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its relationship with plasma ACE level in relation to myocardial infarction?. *Circulation* 1994; **90**: 669–676. **38.** Bloem L. J. Manatunga AK, Pratt JH.: Racial difference in the relationship of an angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism to serum angiotensin I-converting enzyme activity. *Hypertension* 1996, **27**, (1), 62. **39.** Liebermann J.: Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* 1975; **59**: 365–372.
- 40.** Costerousse O, Allegrini J, Huang Hi i wsp.: Regulation of ACE gene expression and plasma levels during rat postnatal development. *Am J Physiol.* 1994; **267**: E745–753. **41.** Kurtz TW, Lezin EM: gene mapping in experimental hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1992; **3**: 28. **42.** Wesolowska T, Torbus – Lisiecka B, Klimek K, Jastrzębska M, Bobnis W, Pieczul – Mróz, Naruszewicz M: Surowicza aktywność konwertazy angiotensyny I u członków rodziny z chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie rodzinnym. *Kardiologia* 2000, w druku. **43.** Zdrojewicz Z, Januszewski A, Zareba-Bogdał E i wsp.: Aktywność enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II (ACE) u chorych z cukrzycą typu II. *Pol Arch Med Wewn* 1994, **93**: 305–313. **44.** Beohar N, Damaraju S, Prather A i wsp.: Angiotensin-I-converting enzyme genotype DD is a risk factor for coronary artery disease. *J Invest Med* 1995; **43**: 275–280.
- 45.** Rigot B, Hubert C, Alhenc-Gelas F: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin. Invest* 1990; **86**: 1343. **46.** Cambien F, Poirier O, Lecerf L.: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; **359**: 641. **47.** Marre M, Bernadet P, Gallois Y i wsp.: Relationship between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994; **43**: 31, 384. **48.** Katsuya T, Horiuchi M, Chen YD, Koike G, Pratt RE, Dzau VJ, Reaven GM: Relations between deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia and dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; **15** (6): 779–782. **49.** Gardemana A, Fink M, Stricker J, Nguyen QD, Hume J, Katz N, Tillmanns H: ACE I/D polymorphism: presence of the ACE D allele increases the risk of coronary disease in younger individuals. *Atherosclerosis* 1998; **139** (1): 153–9.
- 50.** Yoneya K, Okamoto H, Machida M.: Angiotensin-converting – enzyme gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; **130**: 5, 1089. **51.** Berge KE, Berg K: Cardiovascular risk factors in people with different genotypes in the insertion/deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin I – converting enzyme (ACE). *Clin Genet* 1997; **52** (6): 422–426. **52.** Celemajer D. S., Sorensen K. E., Barley J. i wsp.: Angiotensin-converting enzyme genotype is not associated with endothelial dysfunction in subjects without other coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1994; **111**: 121–126. **53.** Wang XL, McCredie RM, Wilcken DE.: Genotype distribution of angiotensin-converting enzyme polymorphism in Australian healthy and coronary populations and relevance to myocardial infarction and coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 1996; **16**: 115–119. **54.** Tiret I., Bonnardeaux A, Poirier O i wsp.: Synergistic effects of angiotensin – converting enzyme and angiotensin – II type 1 receptor gene polymorphism on risk of myocardial infarction. *Lancet* 1994; **344** (8927): 910.
- 55.** Bohn M, Berge KE, Bakken A: Insertion/deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin-converting enzyme and myocardial infarction. *Clin Genet* 1993; **44**: 292. **56.** Miettinen HE, Korpela H, Hamalainen L. i wsp.: Polymorphism of apolipoprotein and angiotensin-converting enzyme gene in young North Karelia patients with coronary heart disease. *Hum Genet* 1994; **94**: 189. **57.** Lindpaintner K, Pfeffer MA., Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F, Buring J, Hennekens CH. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Eng J Med.* 1995; **11**: 706–711. **58.** Agerholm –Larsen B, Nordestgaard BG: ACE gene polymorphism explains 30–40% of variability in serum ACE activity in both women and men in the population at large: the Copenhagen City Heart Study. *Atherosclerosis* 1999; **147**: 425–27. **59.** Iwai N, Tamaki S, Ohnishi N: The II genotype of angiotensin – converting – enzyme gene delays the onset of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**: 1730.
- 60.** Perola M, Sajantila A, Sarti C i wsp.: Angiotensin-converting – enzyme genotypes in the high – and low – risk area for coronary heart disease in Finland. *Genet. Epidemiol.* 1995, **12**, 4, 391. **61.** Yamamoto K, Kataoka S, Hashimoto N, Kakiyama T, Tanaka A, Kawasaki T, Kikuchi T, Takahashi H, Uchiyama M: Serum level and gene polymorphism of angiotensin I converting enzyme in Japanese children. *Acta Paediatr Jpn* 1997; **39** (1): 1–5. **62.** Rossi GP, Narkiewicz K, Csari M, Winnicki M, Bigda J, Chrostowska M, Szczech R, Pawłowski R, Pessina AC: Kinetic determinants of plasma ACE and renin activity in young normotensive twins. *J Hypertens* 1999; **17** (5): 647–55. **63.** Badenhop RF, Wang XL, Wilcken DE: Angiotensin – converting – enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. *Circulation* 1995; **91** (6): 1655. **64.** Keidar S, Attias J, Smith J, Breslow JL, Hayek T: The angiotensin-II receptor antagonist, Losartan, inhibits LDL lipid peroxidation and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **239**: 63.

65. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group: hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635–41. 66. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Rumley A, Lowe GD: Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (11): 3321–25. 67. Hamsten A, Iselius L, de Faire U, Blomback M: Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration. *Lancet* 1987; 2: 988–90. 68. Humphries SE, Cook M, Dibowitz M, Stirling Y, Meade TW: Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentration. *Lancet* 1987; 1: 1452–55. 69. Ernst E, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Int Med* 1993; 87: 1915–20.

70. Kannel WB, DiAgostino RB, Belanger AJ: Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease; insight from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1006–1010. 71. Halle M, Berg A, Keul J, Baumstark MW: Association between serum fibrinogen concentrations and HDL and LDL subfraction phenotypes in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16 (1): 144–148. 72. Levenson J, Giral P, Razavian M, Garipey J, Simon A: Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 (9): 1263–68. 73. 32. Maat M PM, Kastelein JJP, Jukema JW, Zwiderman AH, Jansen H, Groenemeier B, Brusckhe AVG, Klufft C, on behalf of the REGRES group: –455G/A polymorphism of the (–) fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men. proposed role for an acute – phase reaction pattern of fibrinogen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 265–71. 74. Wang XL, Wang J, McCredie RM, Wilcken DEL: Polymorphism of factor V, factor VII and fibrinogen genes. Relevance to severity of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 246–51.

75. Carter AM, Catto AJ, Bamford JM, Grant PJ: Gender – specific association of fibrinogen B β 448 polymorphism, fibrinogen levels, and acute cerebrovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 589–94. 76. Rallidis LS, Megalou AA, Papageorgiakis NH, Trikas AG, Chatzidimitriou LI: Plasminogen activator inhibitor 1 is elevated in the children of men with premyocardial infarction. *Thromb Haemost* 1996; 76 (3): 417–21. 77. 36. Cesari M, Sartori MT, Patrasi GM, Vettore S, Rossi GP: Determinants of plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1: A study of normotensive twins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (2): 316–20. 78. Meade T, Brozowicz M, Chakrabarti R, Haines A, Imeson J, Mellows S, Miller G: Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1982; 2: 533–537. 79. Hoffman C, Miller R, Lawson W, Hultin M: Elevation of factor VII activity and mass in young adults at risk of ischaemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 942–46. 80. Tracy RP, Bovill EG, Yanez D, Psaty BM, Fried LP for the Cardiovascular Health Study Investigators. Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1 269 – 79. 81. Junker R, Heinrich J, Schulte H, van de Loo J, Assmann G: Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1539–44. 82. Bernardi F, Marchetti G, Pinotti M, Arcieri, Baroncini C, Papacchini M, Zeponi E: Factor VII gene polymorphism contribute about one third of the factor VII level variation in plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 72–76. 83. Bruckert E, Carvalho de Sousa J, Giral P, Soria C, Chapman M, Caen J, de genes JL: Interrelationship of plasma triglyceride and coagulant factor VII levels in normotriglyceridemic hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1989; 75: 129–34. 84. Folsom AR, Ma J, Eckfeldt JH, Shahar E, Wu KK: Plasma phospholipid fatty acid composition and factor VII coagulant activity. *Atherosclerosis* 1994; 111: 199–207.

85. Hong Y, Pedersen NL, Egberg N, de-Faire U: Genetic effects for plasma factor VII levels independent of and in common with triglycerides. *Thromb–Haemost* 1999; 81 (3): 382–386. 86. Zitoun D, Bara L, Basdevant AS, Saman MM: Levels of factor VIIc associated with decreased tissue factor pathway inhibitor and increased plasminogen activator inhibitor – 1 in dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 1: 77–81. 87. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049–57. 88. von Eckstein A, Malinow MR, Upson B, Heinrich J, Schulte H, Schoenfeld R, Kohle E, Assmann G: Effect of age, lipoproteins, and hemostatic parameters on the role of homocyst (e)inemia as a cardiovascular risk factor in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 460–64. 89. McCully KS: Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2: 236–8.

90. Wang XL, Duarte N, Cai H, Adachi T, Sim AS, Cranney G, Wilcken DEL: Relationship between total plasma homocysteine, polymorphism of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in the Australian hospital – based population. *Atherosclerosis* 1999; 146: 133–40. 91. Robinson K, Arheart K, Refsum H: Low circulating folate and vitamin B6 concentration. Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 437–43. 92. Christensen B, Landaas S, Stensvold L, Djurovic S, Rettersol L, Ringstad J, Berg K, Thelle DS: Whole blood folate, homocysteine in serum, and risk of first the acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1999; 147: 317–26. 93. Tsai MY, Welge BG, Hanson NQ, Bignell MK, Vessey J, Schwichtenberg K: Genetic causes of mild hyperhomocysteinemia in patients with premature occlusive coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1999; 143: 163–70. 94. Fernandez – Arcas Lucena JLD, Moran EM, Galdon MR, Caliani SE, Lara PA, Espigares SM: The genotype interactions of methylenetetrahydrofolate reductase and renin–angiotensin system genes are associated with myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1999; 145: 293–300.

95. Balasa VV, Gruppo RA, Gluck CJ, Stroop D, Becker A, Pillow A, Wang P: The relationship of mutations in type MTHFR, prothrombin, and PAI–1 genes to plasma levels of homocysteine, in children and adults. *Thromb–Haemost* 1999; 81 (5): 739–44. 96. De Laet C, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boeynaems JM: Plasma homocysteine concentration in a Belgian school–age population. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (5): 968–72. 97. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm E, Cutler JA, Feldman HA, Montgomery DH: Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and Adolescent Trial Cardiovascular Health. *JAMA* 1999; 282 (13): 189–96. 98. Greenlund KJ, Srinivasa SR, Xu JH, Dalferes E Jr, Myers L, Pickoff A, Berenson GF: Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children: THE BOGALUSA HEART STUDY. *Circulation* 1999; 99 (16): 2144–9. 99. Lagrost L: Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity: review of in vitro and in vivo studies. *Lancet* 1994; 1215: 209–236.

100. Wesotowska T, Naruszewicz M, Torbus–Lisiecka B, Bukowska H, Klimek K, Pieczul – Mróz J: Ocena aktywności białka transferującego estry cholesterolu (CETP) u mężczyzn po zawale mięśnia sercowego z niskimi i prawidłowymi stężeniami cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości. *Czynniki Ryzyka* 1998; 2–3: 29. 101. Bhatnagar D, Durrington PN, Channon KM, Prais H, Mackness M: Increased transfer of cholesteryl esters from high – density lipoproteins to low–density and very low–density lipoproteins in patients with angiographic evidence of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1993; 98: 25–32. 102. Finger B, Ritsch A, Doblinger A, Wessels H, Patsch JR: Relationship of plasma cholesteryl ester transfer protein to HDL cholesterol. Studies in normotriglyceridemia and moderate hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1430–36. 103. Haraki T, Inazu A, Yagi K, Kajinami K, Koizumi J, Mabuchi H: Clinical characteristics of double heterozygotes with familial hypercholesterolemia and cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Atherosclerosis* 1997; 132: 229–36. 104. Dullart RPF, Hoogenberg K, Dikkeschei BD, van Tall A: Higher plasma lipid transfer protein activities and unfavorable lipoprotein changes in cigarette – smoking men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 1581–85.

105. Freeman DJ, Caslake MJ, Griffin BA, Hinnie J, Tan CE, Watson TD: The effect of smoking on post – heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein and lecithin: cholesterol acyl transferase activities in human plasma. *Eur J Clin Invest* 1998; 28 (7): 584–91. 106. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwiderman AH, de Knijff P, Mc Peherson R: The role of a common variant of the cholesteryl esters protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med* 1998; 228: 86–93. 107. Dullart RP, Hoogenberg K, Riemns SC, Groener JE, van Tol A, Sluiter WJ, Stulp BK: Cholesteryl esters transfer protein gene polymorphism is a determinant of HDL cholesterol and of the lipoprotein response to a lipid – lowering diet type 1 diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (12): 2082–87. 108. Allayee H, Aouizerat BE, Cantor RM: Families with familial combined hyperlipidemia and families enriched for coronary artery disease share genetic determinants for the atherogenic lipoprotein phenotype. *Am J Hum Genet* 1998; 63 (2): 557–85.



dr med. K. Pałgan

Znaczenie genisteiny w rozwoju niektórych nowotworów

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych oraz Holandii wykazały, że osoby spożywające dużo warzyw i owoców rzadziej zapadają na chorobę niedokrwienną mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, udar mózgu, rzadziej też w tych populacjach występują nowotwory (11). Szczególną uwagę zwracają podobne badania przeprowadzone w krajach azjatyckich, w których istnieje tradycja spożywania dużej ilości produktów pochodzenia roślinnego. Wśród ludności tych państw występuje znacznie mniejsza liczba zachorowań na nowotwory (14). Dużą rolę w prewencji miażdżycy i jej powikłań oraz nowotworów odgrywiają flawonoidy, które występują w różnych ilościach w owocach i warzywach (19).

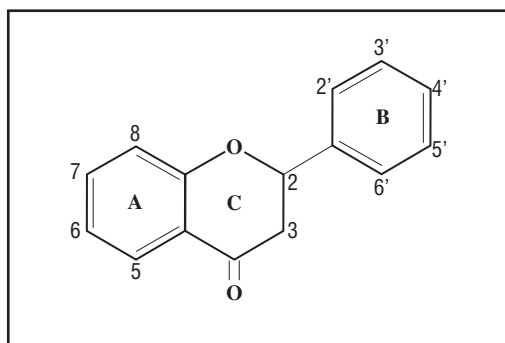
Charakterystyka flawonoidów

Flawonoidy opisał po raz pierwszy Szent-Gyorgy w 1936 r. Flawonoidy to związki chemiczne, pochodne 2-fenylo-benzo- γ -pironu (ryc. 1). Najbardziej popularnym flawonoidem występującym w diecie człowieka jest kwercetyna. Stwierdzono, że u Holendrów stanowi ona 60% spożywanych flawonoidów.

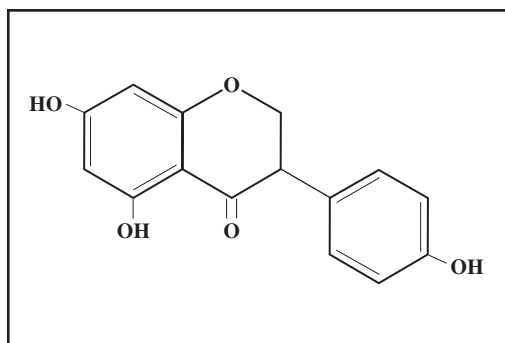
Najczęściej w diecie człowieka flawonoidy występują w postaci połączeń glikozydowych z β -D-glukozą, β -L-ramnozą i β -D-galaktozą. W przewodzie pokarmowym, pod wpływem hydrolaz glikozydowych produkowanych przez beztlenowce (*Bacteroides distansis*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ovatus*) odszczepiane są reszty cukrowe. Flora bakteryjna odpo-

wiedzialna jest ponadto za dalszy rozkład flawonoidów do kwasów fenolowych. Wchłanianie flawonoidów odbywa się w jelicie grubym. W przypadku kwercetyny jedynie 20% tego związku wchłaniane jest w postaci nie zmienionej, zaś pozostała część wchłaniana jest w postaci kwasu fenolowego. Ustalono, że 30% kwercetyny zostaje wydalone w niezmienionej postaci z kałem. Wykazano, że najlepiej wchłaniane są flawonoidy rozpuszczone w oliwie pochodzącej z oliwek. Flawonoidy metaboliowane są w wątrobie, gdzie ulegają metylacji, hydroksylacji oraz redukowane są grupy wodorowęglowe, a następnie sprzęgane są z kwasem glukuronowym. Z wątroby wydalane są do krwioobiegu w postaci połączeń białkowych, część wydalana jest przez nerki, natomiast pozostała część wydalana jest z żółcią do przewodu pokarmowego, gdzie może ulegać reabsorbacji (19).

Flawonoidy charakteryzują się różnorodnym działaniem na organizm człowieka. Posiadają zdolność uszczelniania naczyń krwionośnych, zwłaszcza takie działanie wykazuje rutyna, zwana także witaminą P, działają spazmolitycznie, hamują rozwój niektórych zakażeń wywołanych przez wirusy bakterie i grzyby. Korzystnie wpływają na metabolizm lipidów u człowieka. Flawonoidy posiadają zdolność modulacji reakcji immunologicznych. Pomocne są w leczeniu choroby wrzodowej oraz retinopatii cukrzycowej. Flawonoidy zawarte w głogu (*Crataegus monogyna L.*) wykazują nawet dodatnie działanie inotropowe na mięsień sercowy człowieka (7, 18).



Ryc.1 Wzór strukturalny flawonoidów



Ryc.2 Wzór strukturalny genisteiny

Genisteina a nowotwory

Badania epidemiologiczne, które analizowały zależność pomiędzy dietą i nawykami żywieniowymi a występowaniem nowotworów wykazały, że w populacjach, w których jest zwyczaj spożywania potraw zawierających soję lub jej przetwory, ludzie rzadziej zapadają na nowotwory (15). Szczególnym przykładem potwierdzającym ten fakt jest Japonia, gdzie spożywa się dużo soi, soków sojowych oraz przypraw przygotowywanych na drodze fermentacji ziaren soi, tzw. miso (11).

Analiza chemiczna związków zawartych w ziarnach soi wykazała obecność dwóch izoflawonoidów: genisteiny i daidzeiny. Największe znaczenie w prewencji zachorowania na nowotwory, zdaniem wielu autorów, ma genisteina (ryc. 2). Ziarna soi zawierają glikozylowaną genisteinę, zwaną genistyną. Metabolizm genistyny jest podobny do innych rodzajów flawonoidów (27).

Badania kancerogenezy fizycznej i chemicznej przeprowadzone na zwierzętach doświadczalnych (myszy, szczury) potwierdzają działanie przeciwnowotworowe genisteiny.

Ito i wsp. (11) wykazali, że u myszy C3H/HeN eksponowanych na promieniowanie jonizujące (200cGy emitowane przez ^{252}Cf) i karmionych produktami soi, o 50% rzadziej rozwijają się nowotwory wątroby

w porównaniu do grupy kontrolnej, karmionej pokarmem pozbawionym soi (22).

Wolne rodniki pochodzenia tlenowego doprowadzają do zmian w genomie komórek człowieka. Promieniowanie UV indukuje powstawanie rodników hydroksylowych (OH^\bullet) i tlenowych ($^1\text{O}_2$), bezpośrednio lub w reakcji Fentona. Największe znaczenie w modyfikacji DNA mają rodniki hydroksylowe. Doprowadzają bowiem do wytwarzania dimerów pirymidynowych, tranzycji, transwersji oraz hydratacji cytozyny i guanozyny. Uszkodzenia DNA i brak dostatecznej naprawy mogą doprowadzać do transformacji nowotworowej. Badanie liczby przyłączonych grup hydroksylowych do zasad DNA może być jednym z markerów kancerogenezy i procesu starzenia (23). Wei i wsp. (23) badając wpływ promieniowania UV na komórki grasicy cielęcej wykazał, że dodanie do hodowli komórkowej genisteiny zmniejsza uszkodzenia w DNA po ekspozycji komórek na promienie ultrafioletowe. Wykładnikiem ochronnego działania genisteiny na genom komórek była znamienne mniejsza liczba zasad 8-hydrokso-2'-dezoksyguanozynowych (8-OHdG). Genisteina porównywana jest do filtrów chroniących przed UV. Stwierdzono bowiem, że związek ten posiada zdolność absorpcji energii promieniowania ultrafioletowego na poziomie komórki. Ponadto udowodniono, że izoflawony, a szczególnie genisteina, są wymiataczami wolnych rodników (15).

Badania nad kancerogenezą chemiczną wskazują również, że genisteina zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworów. Karmione przetworami soi myszy, u których indukowano nowotwory płuc metylocholanem, rzadziej zapadały na tego typu nowotwory. Podobnie w przypadku innych, chemicznych kancerogenów, takich jak dwumetylohydrazyna, metylo-nitrozomocznik, N-metylo-N'-nitro-nitrozoguanidyna, znamienne rzadziej rozwijały się nowotwory przewodu pokarmowego, wątroby, tarczycy i gruczołu piersiowego u zwierząt doświadczalnych, karmionych preparatami soi (3, 9). Szczególną uwagę zwracają wyniki badań przeprowadzonych z genisteiną i bardzo silnym kancerogenem jakim jest dimetylobenzen[*a*]antracen u myszy. Badania te dowiodły, że genisteina skutecznie hamuje rozwój transformacji nowotworowej (6).

Ochronne działanie genisteiny przed kancerogenami chemicznymi odbywa się na drodze różnych mechanizmów. Najczęściej podkreślanym i najważniejszym mechanizmem jest hamujący wpływ genisteiny na aktywność kinazy tyrozynowej (2). Genisteina jest swoistym inhibitorem kinazy tyrozynowej, enzymu odgrywającego istotną rolę w regulacji podziałów komórkowych oraz przekazywaniu sygnałów z błony komórkowej do jądra (20). Nad-

mierna aktywność kinazy tyrozynowej występuje w komórkach nowotworowych, a szczególnie wysoką aktywność tego enzymu stwierdza się w raku gruczołu piersiowego, okrężnicy i niektórych typach białaczek. Kinaza tyrozynowa jest „drugim posłańcem” dla niektórych czynników wzrostowych, które zaliczane są do układu autokrynnego nowotworów. Czynniki te sprawiają, że komórki nowotworowe wzajemnie stymulują się do nadmiernych podziałów mitotycznych. Do czynników, które nasilają proliferację komórek nowotworowych i wpływają na jądro komórkowe poprzez kinazę tyrozynową, zaliczono epidermalny czynnik wzrostowy (epidermal growth factor, EGF), czynnik wzrostowy podobny do insuliny (insulin like growth factor, IGF-I), zasadowy czynnik wzrostowy fibroblastów (basic fibroblast growth factor, bFGF), czynnik wzrostowy fagocytów jednojądrzastych (mononuclear phagocyte growth factor, CSF-1) (1).

Wang i wsp. (24) stwierdzili, że genisteina podnosi aktywność enzymów biorących udział w detoksykacji. Badania aktywności enzymów biorących udział w neutralizacji związków toksycznych i kancerogennych oraz mRNA dla tych enzymów zwiększa się w komórkach jelita grubego podczas stosowania diety zawierającej genisteinę. Zatem sprawna detoksykacja indukowana przez genisteinę może stanowić kolejny mechanizm działania przeciwnowotworowego tego flawonoidu. Potwierdzeniem są dane epidemiologiczne, które wskazują na niższą zapadalność na nowotwory jelita grubego w populacjach, których dieta zawiera genisteinę.

Rozwój sieci kapilar naczyniowych wokół rozwijającego się guza pierwotnego i przerzutów nowotworowych zwany jest angiogenezą nowotworową (17). Pojawienie się naczyń krwionośnych w rozwijającym się nowotworze stanowi element złego rokowania w czerniaku złośliwym, raku jelita grubego, prostaty i gruczołu piersiowego. Fotsis i wsp. (10) wykazali, że genisteina posiada zdolność hamowania angiogenezy nowotworowej. Badania przeprowadzone *in vitro* dowiodły, że stymulowane zasadowym czynnikiem wzrostowym fibroblastów komórki śródbłonka w obecności genisteiny tracą zdolność do podziałów mitotycznych. Należy przy tym podkreślić, że bFGF jest najczęstszym i najważniejszym czynnikiem stymulującym rozwój sieci naczyń kapilarnych w nowotworach. Mechanizm komórkowy takiego działania genisteiny polega na blokowaniu wspomnianej już kinazy tyrozynowej, która pośredniczy w przekazywaniu sygnałów pomiędzy receptorem dla bFGF zlokalizowanym na powierzchni komórki śródbłonkowej a ich jądrem.

Genisteina może wpływać na metabolizm komórek nowotworowych. Vesantvoort i wsp. (25) wykazali, że genisteina zmienia wrażliwość komórek nowotworowych na cytostatyki. W badaniach *in vitro* linie komórkowe raka niedrobnokomórkowego płuca (SW-1573), raka drobnokomórkowego płuca (GLC4) raka gruczołu piersiowego (MCF7) i włókniaka mięsaka (HT1080), eksponowane na daunorubicynę (DNR) w obecności genisteiny, wykazywały większą wrażliwość na ten cytostatyk. Stwierdzono większą kumulację DNR w badanych komórkach nowotworowych, a szczególnie w komórkach raka drobnokomórkowego płuca.

Chemioterapia w przypadku wielu nowotworów jest mało skuteczna ze względu na oporność komórek nowotworowych na stosowane chemioterapeutyki (multidrug-resistance, MDR). Oporne na działanie cytostatyków komórki nowotworowe posiadają mechanizmy chroniące je przed tego typu lekami. Jednym z lepiej poznanych mechanizmów MDR są białka transportowe odpowiedzialne za usuwanie substancji toksycznych z wnętrza komórki nowotworowej (13). Przykładem takiego białka jest białko P kodowane przez gen *mdr1*. Verapamil jest znanym lekiem, który hamuje transport chemioterapeutyków z białkami transportującymi i w ten sposób zwiększa skuteczność chemioterapii niektórych nowotworów. Badania porównawcze wykazały, że genisteina skuteczniej zmniejsza MDR niż verapamil, a ponadto zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych, w których lekooporność nie jest związana z nadmierną aktywnością genu *mdr1*.

Kolejnym działaniem genisteiny na komórki nowotworowe jest blokowanie topoisomerazy II, enzymu zaangażowanego w procesy replikacji, transkrypcji, rekombinacji, naprawy DNA oraz wspomaganie segregacji chromosomów w czasie podziałów mitotycznych. Topoisomeraza znosi naprężenia łańcucha DNA, które powstają w czasie rozplatania podwójnej spirali DNA. Relaksacja nici DNA przez topoisomerazę odbywa się poprzez nacinanie jednej lub obu nici, przeplatanie i ponowne łączenie. Wszelkie zaburzenia tego procesu, a szczególnie brak możliwości naprawy przerw powstających w DNA, mogą doprowadzać do śmierci komórki. Blokowanie aktywności topoisomerazy bakteryjnych wykorzystywane jest od dawna w antybiotykoterapii. Zdolność blokowania aktywności topoisomerazy II posiadają także niektóre cytostatyki, np. antrocykliny, aktynomycyna D, saintopina, intoplicyna (4, 5). Naturalnym, swoistym inhibitorem tego enzymu jest kaptotecyna, która została wyizolowana z *Camptotheca acuminata* L. Do swo-

istych inhibitorów tego enzymu zaliczono także genisteinę (25).

Szczególną uwagę zwraca hamujące działanie genisteiny na rozwój nowotworów piersi i gruczołu krokowego (15).

Verma i wsp. (26) w badaniach *in vitro* wykazali, że proliferacja komórek nowotworu piersi, które posiadają receptory dla estrogenów (MCF-7) jest hamowana przez izoflawony. Z trzech izoflawonów, takich jak genisteina, daidzeina i biochanina A, genisteina wykazywała największą zdolność hamowania podziałów mitotycznych komórek nowotworowych w obecności 17-beta estradiolu. Genisteina hamuje także inwazję i mitozy linii komórkowych raka piersi pozbawionych receptorów estrogenowych (MDA-MB-231 i MDA-MB-468). Zdaniem Shao i wsp. (21) genisteina zmniejsza aktywność proteaz zaangażowanych podczas inwazji raka piersi i w ten sposób hamuje tworzenie przerzutów nowotworowych.

Inne badania, przeprowadzone z rakiem prostaty u szczurów dowiodły, że u zwierząt karmionych preparatami soi progresja gruczolakoraka prostaty jest wolniejsza. Jednocześnie przeprowadzone oznaczenia poziomu testosteronu u samców karmionych produktami soi i grupy kontrolnej nie wykazały różnic (12). Uznana metodą terapii raka prostaty jest stosowanie leków działających antyandrogenowo. Badania Miyamoto i wsp. (16) wykazały, że genisteina posiada takie właściwości. Genisteina łączy się z receptorami androgennymi (androgen receptor, AR) komórek raka prostaty, blokując w ten sposób możliwość wiązania się z tymi receptorami testosteronu. Działanie genisteiny na AR pozbawione jest działania agonistycznego. Efekt działania tego flawonoidu na komórki raka stercza jest porównywalny w warunkach hodowli komórkowej do hydroksyflutamidu bicalutamidu i cyproteronu.

Literatura poświęcona genisteinie zawiera także doniesienia o niekorzystnym działaniu

tego flawonoidu na organizm człowieka. Zdaniem Divi i wsp. związki zawarte w ziarnach soi mogą odpowiadać za rozwój wola tarczycy u niemowląt karmionych preparatami soi. U dzieci z kolei, dieta zawierająca soję i jej przetwory może wywoływać reakcje autoimmunologiczne w tarczycy (8).

Streszczenie

Praca jest podsumowaniem aktualnej wiedzy na temat flawonoidu – genisteiny i znaczenia tego związku w prewencji nowotworów. Flawonoidy występują prawie we wszystkich roślinach i wchodzą w skład diety człowieka. Przeprowadzone badania epidemiologiczne wykazują, że spożywanie dużej ilości warzyw i owoców zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwory. W pracy omówiono mechanizmy działania genisteiny w procesie kancerogenezy.

Summary

This paper is a review of the literature describing some aspects of a flavonoid- genistein in cancer prevention. Flavonoids are dietary compounds widely distributed in the plant kingdom. The consumption of fruits and vegetables has been associated with lower incidence and lower mortality rates of cancer in several human cohort and case-control studies. Possibilities of a positive role in cancer prevention of the genistein are analysed.

Adres autora:

*Katedra i Zakład Biologii,
Akademia Medyczna im. L. Rydygiera
ul. Karłowicza 24
85-090 Bydgoszcz*

Piśmiennictwo:

- Adlercreutz H. Fotisis T. Lampe J i wsp.: Quantitative determination of liganans and isoflavonoids in plasma of omnivorous and vegetarian women by isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *Scand J Clin Lab Invest*, 1993; 53: 5-18.
- Akiyama T. Ishida J. Nakagawa S i wsp.: Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem*, 1987; 262: 5592-5595.
- Barnes S. Grubbs C. Setchell KDR.: Soy beans inhibit mammary tumors in models of breast cancer. W: *Mutagens and carcinogenesis in the diet*. Wyd. Pariza M. New York. Wiley-Liss 1990; 239-253.
- Boer M.L. Pieters R. Veerman A.J.P. Mechanisms of cellular anthracycline resistance in childhood acute leukaemia. *Leukemia*, 1998; 12: 1657-1670.
- Ciesielska E.: Inhibitory topoizomeryzy I- nowa klasa leków przeciwnowotworowych. *Postępy Biol Kom*, 1998; 25: 613-632.
- Connolly J.M. Liu X-H. Rose D.P.: Effects of dietary menhaden oil, soy and cyclooxygenase inhibitor on human breast cancer cell growth and metastasis in nude mice. *Nutr Cancer*, 1997; 29: 48-54.
- De la Lastra C.A. Martin M.J. Casa C.L. i wsp.: Antitumorogenicity of the flavonoid fraction from *Bidens aurea*: Comparison with ranitidine and omeprazole. *J Ethnopharmacol*, 1994; 42: 161-168.
- Divi R.L. Chang H.C. Doerge D.R. Anti- thyroid isoflavones from soybean. Isolation, characterization and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol*, 1997; 54: 1087-1096.
- Drikwater N.R. Ginsler J.: Genetic control of hepatocarcinogenesis in C57BL/6J and C3H/HeJ. *Carcinogenesis*, 1986; 7: 1701-1707.
- Fotsis T. Pepper M. Adlercreutz H. i wsp.: Genistein, a dietary- derived inhibitor of *in vitro* angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci*, 1993; 90: 2690-2694.
- Ito A. Watanabe H. Basaran N.: Effects of soy products in risk of spontaneous and neutron-induced liver tumors in mice. *Int J Oncol*, 1993; 2: 773-776.
- Keli S.O. Hertog M.G.L. Feskens E.J.M. i wsp.: Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke. *The Zutphen study*.

Arch Intern Med, 1996; 154: 637-642. **12.** Landstrom M. Zhang JX. Hallmans G i wsp.: Inhibitory effects of soy and rye diets on the development of Dunning R3327 prostate adenocarcinoma in rats. *Prostate* 1998;36:151-161. **13.** Madej G.: Podstawy chemioterapii nowotworów. W: Chemioterapia onkologiczna dorosłych i dzieci. Red. Grzegorz Madej, Wyd. PZWL, Warszawa, 1999; 13- 38. **14.** Messina M. Barnes S.: The role of soy products in reducing risk of cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 541-546.

15. Messina M.J. Persky V. Setchell KDR. i wsp.: Soy intake and cancer risk: A review of in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer* 1994; 21: 113-131. **16.** Miyamoto H. Yeh S.Y. Wilding G i wsp.: Promotion of agonist activity of antiandrogens by the androgen receptor coactivator, ARA70, in human prostate cancer DU145 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:7379-7384. **17.** Pałgan K. Drewna G.: Aktualne poglądy na angiogenezę nowotworową. *Post Hig Med Dośw*, 1993; 47:193- 20. **18.** Pałgan K. Drewna G.: Flawonoidy w medycynie. *Post Hig Med Dośw*, 1994; 48: 589-602. **19.** Pałgan K. Sinkiewicz W.: Ochronna rola flawonoidów w chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Czynniki Ryzyka*, 1998; 1: 48-55.

20. Perantoni A.O.: Cancer-associated genes. W: *The biological basis of cancer*. Wyd. Cambridge University Press., Red. R.G. McKinnell, R.E. Parchment, A.O. Perantoni, G.B. Pierce 1998; 133-161. **21.** Shao Z.M. Wu J.O. Shen Z.Z i wsp.: Genistein inhibits both constitutive and EGF- stimulated invasion in ER-negative human breast carcinoma cell lines. *Anticancer Res*, 1998; 18:1435-1439. **22.** Takahashi T. Watanabe H. Ito A. i wsp.: 252 Cf fission neutrons in mouse liver tumorigenesis. *Cancer Res* 1992; 52: 1948-1953. **23.** Wei H. Bowen R. Cai Q. i wsp.: Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1995; 208: 124-130. **24.** Wang W.Q. Liu L.Q. Higuchi C.M i wsp.: Induction of NADPH: quinone reductase by dietary phytoestrogens in colonic Colo 205 cells. *Biochem Pharmacol* 1998;56:189-195.

25. Versantvoort C.H.M. Schuurhuis G.J. Pinedo H.M. i wsp.: Genistein modulates the decreased drug accumulation in non-P-glycoprotein mediated multi drug resistant tumor cells. *Br J Cancer* 1993; 68: 939-946. **26.** Verma S.P. Goldin B.R.: Effect of soy-derived isoflavonoids on the induced growth of MCF-7 cells by estrogenic environmental chemicals. *Nutr Cancer Internat J* 1998; 30: 232-239. **27.** Yasuda T. Mizunuma S. Kano Y. i wsp.: Urinary and biliary metabolites of genistein in rats. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 413-417.



lek. K. J. Filipiak^{1, 2/}, prof. dr hab. med. A. Członkowski^{1/}

Współczesne kierunki farmakoterapii miażdżycy

Wprowadzenie

Istotą miażdżycy są złożone interakcje dotyczące m.in. osoczowych lipoprotein, komórek mięśniówki gładkiej, komórek śródbłonka, makrofagów i płytek krwi. Podstawę zjawisk miażdżycowych upatrywać więc można w zaburzeniach czynności śródbłonka, aktywacji płytek, oksydacji lipoprotein, przekształcaniu makrofagów w komórki piankowe, lokalnych reakcjach zapalnych, oksydo-redukcyjnych i prozakrzepowych.

Złożone mechanizmy prowadzące do rozwoju zmian miażdżycowych powodują, że wiele leków uznać można za środki o potencjalnym działaniu antyaterogennym. W stosunku do niektórych z nich działanie takie udowodniono w modelach doświadczalnych i badaniach klinicznych (statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny), w innych przypadkach jedynie w modelach doświadczalnych; w części przypadków działanie takie jest dopiero postulowane na podstawie pojedynczych obserwacji i teoretycznych przesłanek.

Poniżej dokonano przeglądu grup leków o udowodnionym bądź potencjalnym działaniu antyaterogennym.

Leki o udowodnionym działaniu antyaterogennym

Statyny

Statyny (inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A, inhibitory

HMG-CoA) powodują istotne, zależne od dawki, zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL-cholesterolu. Niektóre ze statyn skutecznie obniżają również triglicerydy u chorych z hipertriglicerydemią lub hiperlipidemią mieszaną; kilka z nich uzyskało w zeszłym roku oficjalną rejestrację w USA do stosowania w celu podwyższenia frakcji HDL-cholesterolu.

Korzystne efekty wywołane podawaniem statyn obserwowane były w dużych programach klinicznych wcześniej, niż wykazywane w badaniach angiograficznych zmiany, mogące świadczyć o regresji blaszek miażdżycowych pod wpływem tych leków. Co więcej, metaanalizy dużych badań klinicznych ze statynami wykazały, że korzyści z ich stosowania łączone być powinny raczej z samym faktem zastosowania leku, niż z powodowanym w trakcie terapii obniżeniem stężenia LDL-cholesterolu (1).

Wpływ na śródbłonek naczyń. Nie ulega wątpliwości, że statyny zaliczyć można do podstawowych leków kardiologicznych, korzystnie modyfikujących funkcję śródbłonka (2). Przewlekła terapia prawastatyną poprawia czynność śródbłonka: w jednym z badań angiograficznych po 6-miesięcznej terapii prawastatyną wykazano całkowite zniesienie paradoksalnego efektu skurczu naczyń w odpowiedzi na acetylocholinę (3). Terapia lowastatyną zmniejszała zaburzenia perfuzji wieńcowej wywoływane dipirydamolem, oceniane za pomocą najbardziej czułej z dostępnych metod – pozytronowej tomografii emisyjnej (4).

Ceriwastatyna poprawia czynność śródbłonka już po 2 tygodniach stosowania, a więc

przed osiągnięciem efektów hipolipemizujących (5). Oznacza to, że poprawa funkcji śródbłonna podczas stosowania statyn jest niezależna od ich działania hipolipemizującego.

W dotychczas opublikowanych pracach stwierdzono również wyraźne działanie przeciwmiażdżycowe statyn w naczyniach wieńcowych, co udowodniono w kontrolowanych badaniach angiograficznych dla lowastatyny, prawastatyny, simwastatyny i fluwastatyny.

Stabilizacja blaszki miażdżycowej. Statyny uważa się – obok inhibitorów konwertazy angiotensyny i leków beta-adrenolitycznych – za podstawowe środki farmaceutyczne stabilizujące blaszkę miażdżycową (6).

Posiadają one zdolność osłabiania procesów oksydacji frakcji LDL–cholesterolu (7). Pod wpływem leczenia statynami obserwowano też hamowanie komórkowego wytwarzania cholesterolu w makrofagach i zwiększony rozpad LDL–cholesterolu (8).

Nie bez znaczenia dla procesów aterogenezy pozostają także opisane powyżej procesy korzystnej modyfikacji czynności śródbłonna pod wpływem leczenia statynami, zmniejszenie potencjału prooksydacyjnego na jego powierzchni, a także wykazane antyagregacyjne właściwości statyn (9).

Modyfikacja profilu fibrynolitycznego osocza. Statyny obniżają stężenie fibrynogenu, zwiększają fibrynolityczne właściwości osocza. Prawastatyna, lowastatyna i simwastatyna obniżają stężenie tkankowego inhibitora plazminogenu-1 (PAI–1), zmniejszają agregację płytek i produkcję tromboksanu. Donoszono o szczególnie korzystnym, dawkozależnym wpływie simwastatyny na wzrost stężenia endogennego tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) oraz zmniejszenie stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (10). Równie korzystnie, a w części badań skuteczniej niż simwastatyna, na stężenie fibrynogenu wpływa prawastatyna (11). Szczeklik i wsp. wykazali, że przewlekłe podawanie simwastatyny zmniejsza syntezę trombiny; można więc uważać simwastatynę za substancję przeciwzakrzepową (12). Donoszono jednak o wzroście stężenia PAI–1 przy terapii najsilniejszą ze statyn – atorwastatyną oraz jego zmniejszeniu pod-

czas leczenia prawastatyną i lowastatyną. Wpływ ceriwastatyny na stężenie fibrynogenu uznaje się za nieistotny.

Różnice farmakodynamiczne poszczególnych statyn w zakresie skuteczności hipolipemizującej jak i wpływu na profil fibrynolityczny mogą więc być pomocne w wyborze odpowiedniej statyny. Warto jednak pamiętać, że stanowią jedynie zastępczy miernik skuteczności/korzyści leczenia (surogat), który nie musi przekładać się na miernik podstawowy – wydłużenie życia i polepszenie jego jakości.

Podsumowanie działań statyn mogących odpowiadać za korzystną modyfikację procesów krzepnięcia-fibrynolizy zebrano w tabeli 1.

Działanie przeciwzapalne. Statyny wykazują także niespecyficzne działanie przeciwzapalne. W badaniach eksperymentalnych statyny zmniejszały zapalną odpowiedź na zakażenie *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) (13). Udowodniono, że przewlekła terapia prawastatyną zmniejsza stężenie białka C–reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) oraz osoczonego amyloidu A (*serum amyloid A*) (14). CRP – jako jeden z najczulszych wskaźników procesu zapalnego – jest z kolei istotnym markerem przyszłych niekorzystnych zdarzeń dotyczących układu sercowo-naczyniowego (15).

Udowodniono również, że zmniejszanie stężenia lipidów osocza powoduje osłabienie aktywności enzymów degradujących macierz łącznotkankową – metaloproteinaz (16). Metaloproteinazy postrzegane są dziś jako istotny czynnik destabilizacji blaszki miażdżycowej, a także układ enzymatyczny odpowiedzialny za kaskadę zjawisk aterogennych oraz przemiany kolagenu (17).

Podsumowanie działań statyn mogących odpowiadać za obserwowany efekt stabilizacji blaszki miażdżycowej przedstawiono w tabeli 2.

Poprawa czynności śródbłonna, potencjalna regresja zmian miażdżycowych, a przede wszystkim stabilizacja płytek miażdżycowych odpowiada prawdopodobnie za obserwowany w kilku programach klinicznych efekt zmniejszenia częstości udarów mózgowych wśród chorych leczonych statynami (18). Uważa się tak, ponieważ dostępne dane epidemiologiczne nie wskazują na istnienie związku pomiędzy

- zmniejszenie wytwarzania czynnika tkankowego - inicjatora kaskady krzepnięcia
- zmniejszenie wytwarzania tromboksanu A–2 w płytkach
- zmniejszenie wytwarzania trombiny
- zmniejszenie stężeń fibrynogenu (wybrane statyny)
- zmniejszenie stężeń inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (wybrane statyny)
- zwiększenie produkcji endogennego tkankowego aktywatora plazminogenu

Tab.1 Mechanizmy działania statyn hipolipemizujących, mogące odpowiadać za efekt korzystnej modulacji układu krzepnięcia-fibrynolizy

- poprawa wydzielniczej funkcji śródbłonka poprzez obniżenie LDL–cholesterolu
- wzmocnienie aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) poprzez bezpośredni wpływ na mRNA eNOS
- zmniejszenie ilości lipidów w strukturze blaszki
- przyspieszenie przemian estrów cholesterolu (czynnik niestabilności) do kryształów cholesterolu w zrębie lipidowym blaszki
- procentowe zwiększenie ilości kolagenu w blaszce miażdżycowej, a także wzrost jego syntezy sprzyjający stabilizacji blaszki
- zmniejszenie stężenia metaloproteinaz – enzymów degradujących macierz łącznotkankową i odpowiedzialnych za efekt niestabilności
- wpływ na czynniki adhezji śródbłonkowej – zmniejszenie zjawisk przechodzenia makrofagów do warstwy podśródbłonkowej
- wpływ na czynniki i parametry zapalne – potencjalne zmniejszanie zewnątrzpochodnych przyczyn niestabilności blaszki miażdżycowej
- zmniejszenie procesów oksydacji LDL
- wzmacnianie endogennych układów przeciwutleniających (dysmutaza nadtlenkowa)

Tab.2 Mechanizmy działania statyn hipolipemizujących, mogące odpowiadać za efekt stabilizacji blaszki miażdżycowej i poprawę czynności śródbłonka naczyń

ryzykiem udaru mózgowego a stężeniem cholesterolu we krwi obwodowej. Pomimo tego metaanalizy badań ze statynami wskazują, że stosowanie takiego leczenia zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru o około 30%, co jest wynikiem porównywalnym z efektami podawania kwasu acetylosalicylowego (19).

Sugeruje się nawet, że efekt zmniejszania ryzyka udarów mózgu przy przewlekłej terapii statynami mógłby wynikać z łagodnego działania hipotensyjnego statyn, będącego pochodną poprawy czynności śródbłonka i nasilenia działań naczyniorozszerzających. Wiadomo na przykład, że terapia statynami zmniejsza stężenia endoteliny–1 oraz aktywuje śródbłonkową syntazę tlenu azotu (20, 21).

Trwa aktualnie duże badanie kliniczne MRC/BHF *Heart Protection Study* oceniające wyniki stosowania 40 mg simwastatyny wśród ponad 20 000 osób z grupy wysokiego ryzyka zgonu sercowego (22). Do tego programu, którego wyniki powinniśmy poznać po 2002 roku, chorych między 40. a 80. rokiem życia, z wyjściowym stężeniem LDL–cholesterolu <3,5 mmol/l (135 mg/dl), z chorobą niedokrwinną serca (stan po zawale lub inna forma choroby) lub z chorobą naczyń obwodowych lub z cukrzycą lub z leczonym nadciśnieniem tętniczym, randomizowano do grupy aktywnie leczonej bądź do grupy placebo. Dodatkowa randomizacja objęła przyjmowanie antyoksydantów.

Badanie MRC/BHF wydaje się istotne z kilku względów. Po pierwsze, jest największym badaniem „hipolipemizującej profilaktyki pierwotnej” u osób bez istotnie zaburzonego lipidogramu. Po drugie – w przypadku jego korzystnego zakończenia – zmieni się status terapeutyczny simwastatyny. Może ona uzyskać pozycję taką, jak ramipril wśród inhibitorów konwertazy angiotensyny. Ten ostatni – na podstawie wyników badania HOPE (*Heart Outcomes*

Prevention Evaluation study) – przeprowadzonego zresztą w podobnej do badania MRC/BHF populacji chorych – uzyskał w maju 2000 r. wstępną zgodę FDA na rejestrację nowego, pierwszego wśród innych inhibitorów konwertazy wskazania: „prewencja nagłych zgonów sercowych, zawałów serca i udarów mózgu wśród osób z istotnymi czynnikami ryzyka” (23).

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Enzym konwertazy angiotensyny (ACE) odgrywa podstawową rolę w utrzymaniu właściwej równowagi pomiędzy czynnikami wazokonstrykcji/rozplemu komórek, a czynnikami odpowiedzialnymi za wazodilatację i zahamowanie rozplemu struktur mięśniówki gładkiej; stąd też potencjalna rola inhibitorów ACE w procesach aterosclerozy.

Inhibitory ACE zapobiegają przekształcaniu angiotensyny I (Ang I) w angiotensynę II (Ang II). Badania wskazują, że Ang II w znaczący sposób przyczynia się do dysfunkcji endotelium i tworzenia blaszek miażdżycowych. Poza działaniem zwężającym naczynia, Ang II wykazuje działanie: prozakrzepowe, prozapalne, prooksydacyjne, antyfibrynolityczne, proaterogenne i mitogenne (jest czynnikiem wpływającym dodatnio na rozplem komórek mięśniówki gładkiej). Naczyniokurczący i mitogeny charakter działań Ang II może przemawiać za jej istotną rolę w patogenezie miażdżycy (wpływ Ang II na rozrost i migrację komórek mięśniówki gładkiej, działanie prooksydacyjne, aktywacja adhezyn na powierzchni śródbłonka, aktywacja makrofagów, bezpośredni proagregacyjny wpływ na płytki krwi, indukowanie protoonkogenów powiązanych z rozwojem miażdżycy – *c-myc*, *c-fos*, *c-jun* itp.). Ang II stymuluje też oksydoredukcyjny układ śródbłonkowy NADH/NADPH, prowadząc do wy-

tworzania niekorzystnych anionów nadtlenkowych, które uszkadzają śródbłonek, przyspieszają zmiany miażdżycowe oraz bezpośrednio niszczą produkowany NO.

Mechanizmy działania śródbłonkowego – rola komponentu bradykininowego w efektach farmakodynamicznych inhibitorów ACE. ACE jest głównym enzymem szlaku degradacji bradykininy. Inhibitory ACE potęgują działanie bradykininy i doprowadzają do wzrostu jej stężeń. Zwiększone stężenia bradykininy – przez stymulację śródbłonkowych receptorów B2 – doprowadzają do uwolnienia do światła naczynia substancji silnie naczyniorozkurczających: korzystnych prostanoidów oraz tlenku azotu (NO). Oba z tych efektów antagonizowane są w modelach eksperymentalnych przez antagonistów bradykininy. Uwolnienie tych substancji ze śródbłonka związane jest też ze zwiększeniem stężenia endogennego tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA).

Wpływ na hemostazę. Przewlekłe stosowanie inhibitorów ACE wiąże się z korzystnym wpływem na hemostazę organizmu. Inhibitory ACE wykazują pośrednie działanie antyagregacyjne poprzez zmniejszanie syntezy Ang II jak i podwyższanie stężeń bradykininy (24). Ta ostatnia w istotny sposób wzmacnia „antyagregacyjny profil” uwalnianych mediatorów śródbłonkowych. Wykazano zmniejszenie odpowiedzi agregacyjnej płytek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, leczonych inhibitorami ACE (25, 26). Pod wpływem działania tej grupy leków dochodzi do obniżenia stężenia beta-tromboglobuliny – istotnego markera aktywacji krwinek płytkowych.

Inhibitory ACE wykazują także wpływ na endogenny układ fibrynolityczny. Powodują m.in. zmniejszenie stężenia PAI-1 oraz wzrost stężeń urokinazowego aktywatora plazminogenu (uPA). Perindopril – w odróżnieniu od losartanu – zmniejszał stężenie fibrynogenu oraz poprawiał insulinowrażliwość u otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym (27).

W pracach polskich autorów wielokrotnie potwierdzono antyagregacyjne właściwości kaptoprilu (28). W badaniach Świąt i wsp., kaptopril potęgował trombolityczne działanie kalikreiny u kotów w modelu z krążeniem pozaustrojowym (29). W badaniach Pawlaka i wsp. oraz Chabielskiej i wsp. inhibitory ACE, a zwłaszcza kaptopril, zmniejszały wagę zakrzepu żylnego i wydłużały czas tworzenia się zakrzepu tętniczego (30, 31).

Profibrynolityczne działanie inhibitorów ACE potwierdzono w dużych grupach chorych leczonych przewlekłe tą grupą leków, badając aktywność fibrynolityczną osocza, w przypadku terapii m.in. enalaprilem, kaptoprilem i ramiprilem. W interesującym, podwójnie ślepych badaniu 25 chorych z zawałem serca stosowa-

no kaptopril vs placebo oraz badano właściwości agregacyjne płytek techniką cytometrii przepływowej, stwierdzając istotne statystycznie, 30% zmniejszenie ekspresji receptorów płytkowych GP IIb/IIIa (32).

Działanie modyfikujące czynność śródbłonka. Poprawę czynności śródbłonka po leczeniu inhibitorem wykazano po raz pierwszy u królików karmionych dietą miażdżycową, u których 3-miesięczna terapia ramiprilem, w dziennej dawce 3,0 mg/kg, w znaczący sposób przywróciła, upośledzoną uprzednio, wazorelaksacyjną odpowiedź śródbłonka na podawaną acetylocholinę (33). Donoszono o poprawie funkcji śródbłonka ludzkiego na skutek długotrwałej terapii inhibitorami ACE.

W badaniu TREND (*Trial on Reversing Endothelial Dysfunction*) oceniano wpływ chinaprilu na dysfunkcję endotelium w nasierdziowych tętnicach wieńcowych u pacjentów bez nadciśnienia tętniczego i bez niewydolności serca (34). Zależna od śródbłonka czynność wazorelaksacyjna oceniana była za pomocą podawanej donaczyniowo acetylocholinę i ilościowej analizy zdjęć koronarograficznych. Po 6 miesiącach leczenia podobną odpowiedź na acetylocholinę – zmniejszenie średnicy naczynia – obserwowano w grupie placebo. W grupie leczonej chinaprilem nie obserwowano natomiast paradoksalnego efektu wazokonstrykcyjnego ($p < 0,014$).

Zakończone niedawno badanie SECURE (*Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E*) wykazało, że wysoce lipofilny i odznaczający się dobrą penetracją tkankową ramipril (10 mg/d) zmniejsza progresję zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych w ciągu 5-letniego leczenia. Nie wykazano tego natomiast w badaniu SCAT (*The Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial*) z mniej lipofilnym, klasycznym inhibitorem osoczym ACE - enalaprilem, ani w badaniach z ramiprilem o innych protokołach. Podsumowanie zakończonych i toczących się badań nad rolą inhibitorów ACE w spowalnianiu zmian miażdżycowych zawarto w tabeli 3.

Inne leki mogące wpływać na procesy aterogenezy poprzez poprawę funkcję śródbłonka naczyń

Azotany

Azotany uważane być mogą, w pewnym sensie, za archetyp substancji wpływających na endotelium. Trudno jednak uznać je za leki modyfikujące funkcję śródbłonka – można raczej mówić o prostej substytucji – dostarczaniu

Program badawczy	Inhibitor ACE	Założenia badawcze	Wynik
SECURE (badanie w ramach programu HOPE)	ramipril	Pacjenci z wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych leczeni byli trzema różnymi dawkami ramiprilu z/lub bez witaminy E; ultrasonograficzna ocena efektów tego leczenia na obraz zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych	Wstępne wyniki potwierdzają wpływ większej dawki ramiprilu (10 mg/24 h) na zmniejszenie progresji zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych; wpływ dawek 2.5 mg/24 h nie różnił się istotnie statystycznie od wpływu placebo
SCAT	enalapril	Ocena wpływu enalaprilu z/bez simwastatyny na rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych metodą komputerowej analizy ilościowej badania koronarograficznego (quantitative coronary angiography)	Wykazano hamowanie progresji zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych w grupach leczonych simwastatyną w stosunku do grupy placebo ($p=0.006$), nie stwierdzono tego w porównaniu grupy placebo z grupą leczoną enalaprilem; progresję miażdżycy stwierdzano w przypadku 3.7% zmian w grupie placebo vs 1.6% zmian w grupie leczonej simwastatyną ($p=0.0004$); enalapril nie miał wpływu na progresję miażdżycy
PART-2	ramipril	Badanie wpływu długotrwałej terapii ramipriem na zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych, oceniane podobnie jak w badaniu SECURE	Częściowo ogłoszone wyniki nie potwierdziły wpływu ramiprilu na progresję zmian miażdżycowych
PHYLLIS	fosinopril	Ocena wpływu diety oraz fosinoprilu, hydrochlorotiazynu i prawastatyny (cztery grupy randomizacji: hydrochlorotiazyn, fosinopril, hydrochlorotiazyn + prawastatyna, fosinopril + prawastatyna) na zmniejszenie progresji zmian miażdżycowych ocenianych ultrasonograficznie w tętnicach szyjnych chorych z nadciśnieniem i hiperlipidemią w 3-letniej obserwacji	Dostępne po roku 2000

Tab.3 Ostatnio zakończone lub aktualnie prowadzone wieloośrodkowe programy badawcze, oceniające wpływ stosowanych przewlekle inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitorów ACE) na progresję zmian miażdżycowych - tzw. surrogate outcomes trials; czcionką wytłuszczoną zaznaczono badania zakończone

NO produkowanego w naturalnych warunkach. Leczenie azotanami jest więc pewnego rodzaju „protezowaniem” uszkodzonej funkcji endotelium.

Przewlekle stosowanie takiego leczenia traktowane być może jako zaburzenie naturalnej homeostazy śródbłonkowej. Wyrazem tak rozumianego zaburzenia jest obserwowane w warunkach klinicznych zjawisko tolerancji na azotany, a więc nadmiernej ekspozycji komórek śródbłonka na te związki.

Za podobną technikę „uzupełniania mediatorów śródbłonkowych” uznać należy postulowaną suplementację L-argininą (35). W modelach doświadczalnych (króliki na diecie wysokocholesterolowej) przewlekła suplementacja L-argininą powodowała poprawę wazodilatacyjnej czynności śródbłonka, a także wiązała się ze spadkiem szybkości tworzenia blaszek miażdżycowych (36). W małych liczebnie grupach pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, u których stosowano L-argini-

nę, obserwowano wzrost parametrów perfuzji wieńcowej (37).

Antagoniści wapnia

W modelach doświadczalnych wielokrotnie wykazywano zdolność antagonistów wapnia (CA) do przeciwdziałania powstawaniu nowych zmian miażdżycowych i/lub regresji zmian już istniejących. Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny podejrzewani są coraz częściej o dodatkowy – poza antagonizowaniem kanałów wapniowych – mechanizm działania, którym byłoby uwalnianie NO (38). Podsumowanie postulowanych przeciwmiażdżycowych właściwości CA, udowodnionych w modelach zwierzęcych, zebrano w tabeli 4.

Nikardipina okazała się związkiem poprawiającym funkcję śródbłonka w odpowiedzi na wysiłek fizyczny (39). Dane przedstawione na Światowym Kongresie Kardiologicznym w Rio de Janeiro w 1998 również sugerowały, że dłu-

- pobudzanie biosyntezy receptorów dla LDL-cholesterolu
- zmniejszanie przepuszczalności śródbłonka dla LDL-cholesterolu
- hamowanie wewnątrzkomórkowego gromadzenia się cholesterolu przez pobudzenie wytwarzania estrów cholesterolowych
- hamowanie odkładania się estrów cholesterolu w komórkach śródbłonka przez zwiększanie aktywności hydrolaz tych estrów
- przeciwdziałanie procesom oksydacji frakcji LDL-cholesterolu
- hamowanie proliferacji śródbłonka naczyń, proliferacji mięśniówki gładkiej, migracji miocytów
- hamowanie agregacji płytek

Tab.4 Obserwowane w badaniach doświadczalnych właściwości CA, mogące implikować ich przeciwmiażdżycowe działanie

godziałająca postać nifedipiny (nifedipina GITS) może przywracać prawidłową czynność śródbłonka (40).

Niestety, nadal nie potwierdzono jednoznacznie przeciwmiażdżycowych właściwości CA w przeprowadzanych próbach klinicznych.

Przykładowo, w opublikowanym w 1990 badaniu INTACT (*International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy*) zaobserwowano wprawdzie zmniejszenie procesu powstawania nowych zmian miażdżycowych u pacjentów leczonych CA, równocześnie jednak krótkodziałający preparat nifedipiny nie miał wpływu na zmiany już istniejące, a co gorsze - w grupie aktywnie leczonej istotnie częściej zdarzały się groźne incydenty wieńcowe.

W *Montreal Heart Institute Nicardipine Trial* stwierdzono, że nikardipina hamuje rozwój zmian miażdżycowych w okresie początkowym, ale nie ma wpływu na zmiany już zaawansowane. Podobne wnioski wypływały z badania CNS (*Canadian Nicardipine Study*).

Nowe badania nad długodziałającymi pochodnymi dihydropirydyn (amlodipina) przyniosły również niejednoznaczne wyniki. W badaniu PREVENT (*Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*) – nie wykazano żadnego istotnego wpływu tego leku na powstawanie nowych zmian miażdżycowych i regresję starych zmian w naczyniach wieńcowych (w ponownej ocenie koronarograficznej), przy jednoczesnym istotnym zahamowaniu powstawania zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych (ocenianych ultrasonograficznie). Pytanie, czy rzeczywiście amlodipina spowalnia zmiany miażdżycowe tylko w niektórych typach naczyń, czy też procesy te nie mogą być ze sobą porównywane, jak w badaniu PREVENT, ze względu na całkowicie różny protokół oceny (koronarografia w naczyniach wieńcowych vs badanie ultrasonograficzne w tętnicach szyjnych) – pozostaje nierozstrzygnięte (41).

Lacidipina – nowy, długodziałający przedstawiciel pochodnych dihydropirydyny, charakteryzuje się silnie lipofilnymi właściwościami. Odpowiadać to może silniejszemu wpływowi na tworzenie się blaszek miażdżycowych, a tym samym - sugerowanemu, istotniejszemu

działaniu przeciwmiażdżycowemu, w odróżnieniu od innych pochodnych dihydropirydyny. Wieloośrodkowe badanie kliniczne ELSA (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*) określić ma wpływ tej lipofilnej dihydropirydyny na ultrasonograficzny obraz powstawania nowych – regersji starych – blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych. Programy kliniczne o częściowo ogłoszonych już wynikach: FIPS (*Frankfurt Isoptin Progression Study*) i VHAS (*Verapamil in Hypertension Atherosclerosis Study*) ocenią z kolei wpływ werapamilu na strukturę blaszek miażdżycowych (42).

Z uwagi na potencjalne działanie antyaterogenne CA i ich odmienny, niż leków hamujących układu renina-angiotensyna-aldosteron mechanizm działania – szczególnie korzystne wydaje się stosowanie farmakoterapii skojarzonej: długodziałającymi preparatami CA oraz inhibitorami ACE (43).

Beta-adrenolityki

Leki beta-adrenolityczne nie są powszechnie uważane za modelowe substancje wpływające na czynność śródbłonka, wiele jednak faktów związanych z farmakologią kliniczną tych związków przemawia za takim ich pośrednim działaniem.

Beta-adrenolityki zapobiegają zbyt dużej ekspozycji śródbłonka na krążące aminy katecholowe, mają właściwości uwalniania z komórek śródbłonka prostaglandyn, a ponadto – w istotny sposób obniżają stężenie reniny. Można je zatem uważać za najstarszą ze znanych grupę leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron. Nebiwolol – lek beta-adrenolityczny nowej generacji – posiada zdolności uwalniania NO. Beta-adrenolityki powszechnie uważane są też za silne substancje stabilizujące blaszkę miażdżycową (44).

Antagoniści receptorów angiotensynowych

Antagoniści receptorów angiotensynowych AT-1 (antagoniści RA) są grupą leków, która podobnie jak inhibitory ACE chroni przed

niekorzystnymi skutkami nadmiaru angiotensyny II, działa hipotensyjnie i protekcyjnie w stosunku do powikłań narządowych nadciśnienia.

Początkowo sądzono, że wzrost stężenia Ang II w surowicy podczas terapii tą grupą leków – na skutek selektywnego antagonizowania receptorów AT-1, niekorzystnie odróżnia je od inhibitorów ACE. Podkreślano, że leki te nie posiadają „bradykininowego komponentu” działania. Okazało się jednak, że w modelach zwierzęcych antagoniści RA poprawiają metabolizm kardiomiocytów, zwiększają perfuzję wieńcową, potęgują uwalnianie korzystnych kardioprotekcyjnych kinin. Pod ich wpływem obserwuje się poprawę funkcji śródbłonna, wzrost ekspresji syntazy tlenku azotu oraz wydłużenie życia szczurów z wrodzonym nadciśnieniem tętniczym. Opublikowano ostatnio szczególnie interesujące doświadczenia w tych modelach doświadczalnych z nowo badanym antagonistą RA – fonsartanem (45).

Wszystkie wymienione powyżej korzystne działania antagonistów RA tłumaczone są obecnie w głównej mierze stymulacją innych niż AT-1 typów receptorów angiotensynowych przez krążącą Ang II, przy selektywnym antagonizowaniu receptorów AT-1 w trakcie przewlekłego stosowania tej grupy leków. Szczególną uwagę przywiązuje się w tym kontekście do stymulacji receptorów AT-2 oraz do wzmożonej konwersji angiotensyny I i Ang II w angiotensynę(1-7), która pobudza wytwarzanie tlenku azotu i korzystnych, naczyniorozszerzających prostaglandyn. Podobne działanie może wynikać z bezpośredniego stymulowania receptorów AT-2. Mechanizmy te stanowiłyby „rekompensatę” braku bezpośredniego komponentu bradykininowego działania antagonistów RA w stosunku do inhibitorów ACE. Znaczenie tych mechanizmów dla potencjalnych antyaterogennych działań antagonistów RA wymaga jednak jeszcze wielu badań.

Potencjalny wpływ antagonistów RA na procesy hemostazy również nie został ostatecznie opisany: wydaje się, że w grupie tej istnieją istotne różnice w zakresie korzystnych przeciwzakrzepowych działań antagonistów RA o budowie imidiazolowej (losartan) w sto-

sunku do mniej korzystnych działań antagonistów o budowie nieimidiazolowej.

Leki modyfikujące aktywność peptydów natriuretycznych

Interesującym sposobem wzmacniania puli korzystnych mediatorów śródbłonkowych i ograniczania ryzyka zdarzeń proaterogennych jest stosowanie substancji zwiększających stężenia korzystnych peptydów natriuretycznych: ANP (*atrial natriuretic peptide*), BNP (*brain natriuretic peptide*) i CNP (*C-type natriuretic peptide*).

Skuteczną metodą zwiększania ich stężeń wydaje się stosowanie inhibitorów enzymu rozkładającego czynniki natriuretyczne – neutralnej endopeptydazy (NEP). Intensywnie badane są inhibitory NEP: kandoksatril i ekadotril (46).

Inhibitory wazopeptydowe

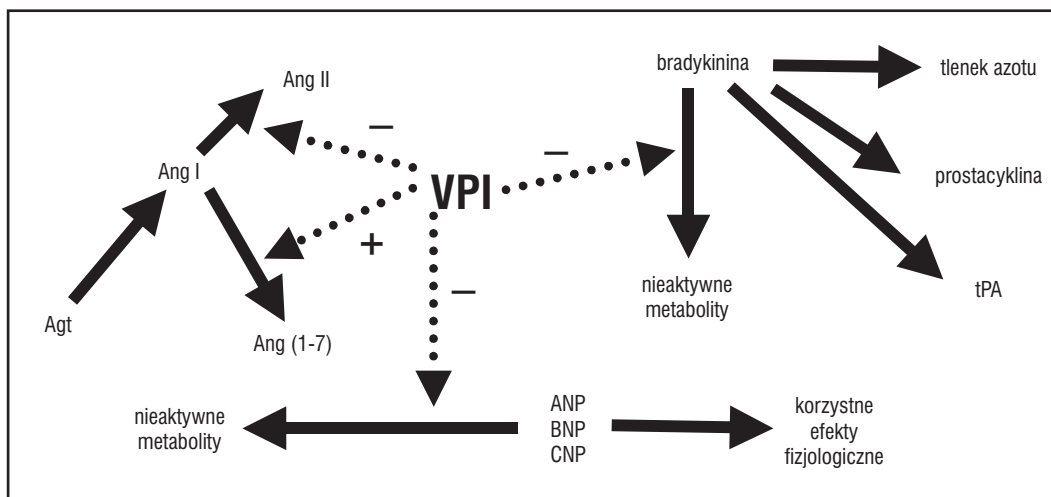
Szczególne zainteresowanie wzbudza nowa grupa leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (R-A-A) - inhibitory wazopeptydowe (*vasopeptidase inhibitors, VPI*). Związki te – poza hamowaniem ACE, są również inhibitorami NEP (47). Pod wpływem stosowania VPI (inhibitorów ACE-NEP) obserwuje się również wydłużenie okresu półtrwania innych substancji wazoaktywnych - bradykininy i adrenomeduliny (48).

Jednoczesne hamowanie NEP i ACE możliwe jest w związku z podobną budową strukturalną tych dwóch pokrewnych peptydaz, zawierających miejsca aktywne wyposażone w cynk. Przeciwnieństwo działań układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu peptydów natriuretycznych powoduje, że jednoczesne hamowanie ACE i NEP przekłada się na wzmocnienie korzystnej modulacji neurohormonalnej i hemodynamicznej. Zilustrowano to w tabeli 5.

Zastosowanie leków o podwójnym mechanizmie działania – hamowania ACE oraz NEP – przekłada się na silną modulację wszystkich trzech istotnych układów odpowiedzialnych za

Układ renina-angiotensyna-aldosteron	Układ peptydów natriuretycznych
Działanie naczyniozwiązujące	Działanie naczyniorozszerzające
Zatrzymywanie sodu w organizmie	Wydalanie sodu z organizmu
Zwiększanie uwalniania aldosteronu	Zmniejszanie uwalniania aldosteronu
Działanie mitogenne	Działanie antymitogenne (CNP)
Potęgowanie aktywności współczulnej	Zmniejszanie aktywności współczulnej

Tab. 5 Kompatybilność działań układu renina-angiotensyna-aldosteron (R-A-A) i układu peptydów natriuretycznych



Ryc.1 Wpływ inhibitorów wazopeptydowych (VPI) na układ renina-angiotensyna-aldosteron, układ kalikreina-bradykinina oraz układ peptydów natriuretycznych. Agt – angiotensynogen; Ang I – angiotensyna I; Ang II – angiotensyna II; Ang(1-7) - angiotensyna(1-7); tPA – endogenny tkankowy aktywator plazminogenu; ANP, BNP, CNP – peptydy natriuretyczne; znak „+” oznacza nasilenie przemiany pod wpływem VPI, znak „-” oznacza hamowanie przemiany pod wpływem VPI

czynność i strukturę naczyń (układ R-A-A, układ peptydów natriuretycznych, układ kalikreina-bradykinina) (49). Zilustrowano to na rycinie 1.

Do VPI badanych wstępnie w różnych populacjach chorych należą: samapatriilat, fasidotril, omapatriilat. Wykazano, że stosowanie omapatriilatu wiąże się z istotnym wzrostem nerkowego wydzielania ANP jak i angiotensyny(1-7), wskazując na potencjalne możliwości VPI jako leków modyfikujących stężenia tej korzystnej angiotensyny (50) (porównaj ryc. 1).

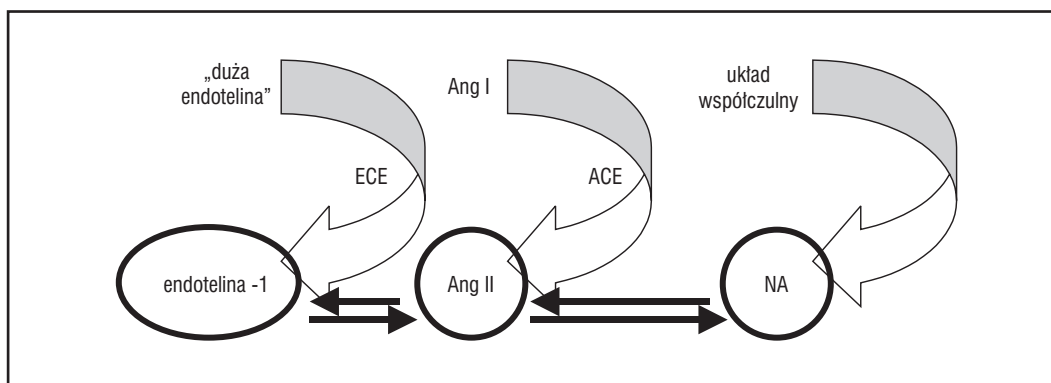
Leki modyfikujące aktywność układu endotelin

Odkryta w 1988 r. endotelina-1 (E-1), produkowana przez komórki śródbłonka, powoduje znaczący efekt naczyniozwężający, mogący w tkance sercowej doprowadzić do miejscowego niedokrwienia czy mikrozawału. W stanach patologicznych - w których uszkodzona jest prawidłowa funkcja wydzielnicza śród-

błonka – stężenia E-1 wyraźnie rosną. Z sytuacją taką mamy do czynienia m.in. w miażdżycy naczyń i w chorobie niedokrwiennej serca (51). W E-1 upatrywać więc można - obok Ang II - najistotniejszego czynnika proaterogennego.

Wiadomo, że istotne implikacje kliniczne niosą za sobą interakcje układu R-A-A i E-1. Ang II zwiększa ekspresję i uwalnianie E-1, E-1 może z kolei aktywować wydzielanie aldosteronu. Oba wazokonstryktory - Ang II i E-1 nasilają jednocześnie stymulację współczulną (52). Odkryto również, że przekształcenie proendoteliny-1 w E-1 może zachodzić nie tylko pod wpływem enzymu konwertującego endotelinę (*endothelin converting enzyme, ECE*), lecz także pod wpływem chymazy. Oznacza to, że chymaza jest alternatywnym enzymem zarówno dla ACE jak i dla ECE (53).

Wzajemne związki układu R-A-A, układu endoteliny oraz układu współczulnego przedstawia rycina 2.



Ryc.2 Wzajemne związki patogenetyczne układu renina-angiotensyna-aldosteron, układu endoteliny oraz układu współczulnego; „duża endotelina” – związek prekursorowy endoteliny-1; ACE – enzym konwertazy angiotensyny; Ang I – angiotensyna I; Ang II – angiotensyna II; ECE – enzym konwertazy endoteliny; NA – noradrenalina; czarne strzałki wskazują kierunek stymulowania wydzielania jednej substancji przez drugą

Trwają zaawansowane badania kliniczne nad antagonistami receptorów endotelinowych – bosentanem i tezosenanem.

Prowadzone są również prace badawcze nad enzymami konwertującymi endotelinę (*endothelin-converting enzymes* – ECE). Wiadomo, że z dwóch poznanych typów tego enzymu: ECE1 i ECE2, ten pierwszy zdaje się odgrywać główną rolę w konwersji dużej, 38-aminokwasowej cząstki E-1 (big endothelin-1) do jej aktywnej, 21-aminokwasowej formy. Badany jest już na modelach zwierzęcych, ale także u ludzi, inhibitor ECE: fosfaramidon. ECE w budowie strukturalnej podobne jest do NEP, stąd też inhibitory ECE posiadają również właściwości inhibitorów NEP. Kolejne inhibitory ECE-NEP pozostają obecnie w stadium badań przedklinicznych (54).

Wprowadzenie do praktyki klinicznej leków z grupy antagonistów receptorów dla E-1 (bosentan) i/lub ECE-inhibitorów (fosfaramidon) otworzy więc przypuszczalnie nowe perspektywy leczenia skojarzonego, nacelowanego na optymalną blokadę układu R-A-A. Ideę takiego leczenia skojarzonego przedstawiono na rycinie 3.

Leki wpływające na aktywność chymazy i aminopeptydazy P

Urata i wsp. po raz pierwszy w 1990 roku wykazali, że ACE może być odpowiedzialne jedynie za 10–20% hamowania konwersji Ang I w Ang II w niewydolnym ludzkim mięśniu sercowym (55). Grupa ta scharakteryzowała

enzym odpowiedzialny w głównej mierze za konwersję Ang I do Ang II – chymazę (56).

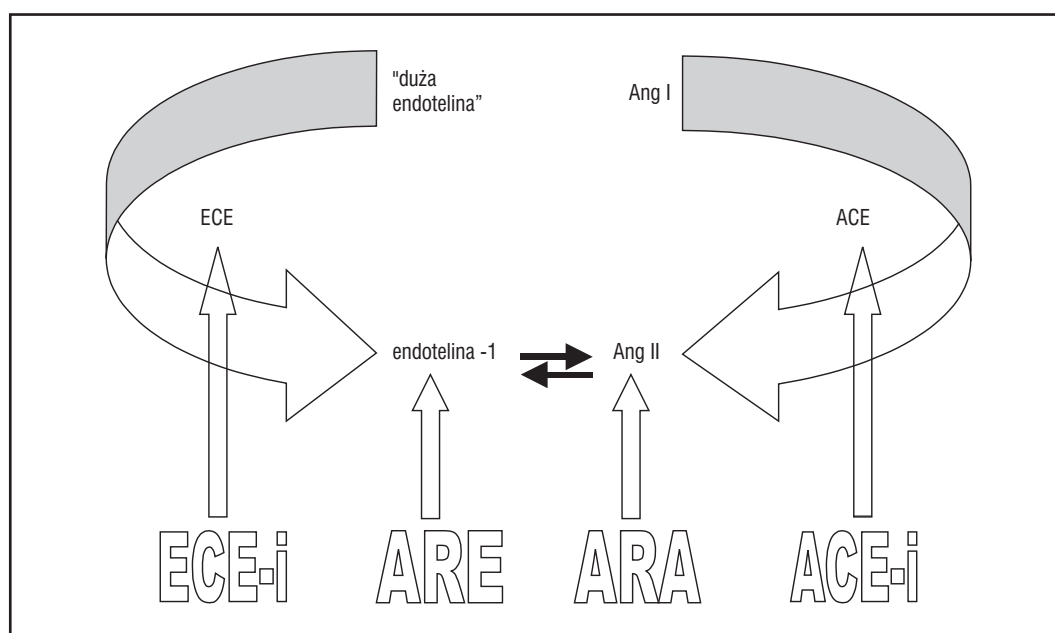
Chymaza – poza pełnieniem funkcji alternatywnego enzymu względem ACE - uczestniczy w procesach przemiany endoteliny, aktywuje prokolagenazę oraz procesy przemian niektórych interleukin.

Chymostatyna – inhibitor chymazy, badana jest jako potencjalny środek hamujący konwersję Ang I do Ang II. Wykazano, że chymostatyna odgrywa podobną rolę jak kaptopril w zapobieganiu powstawania Ang II w wyizolowanej tętnicy wieńcowej człowieka (57).

Tranilast – lek wzbudzający zainteresowanie kardiologów z uwagi na potencjalne właściwości zmniejszania ryzyka restenozy po zabiegach angioplastyki wieńcowej, również należy do inhibitorów chymazy (58). Substancja ta zapobiega degranulacji komórek tucznych, wykazuje właściwości antyoksydacyjne, hamuje proliferację fibroblastów i produkcję kolagenu.

Można zatem sugerować, że hamowanie aktywności chymazy, na przykład przez stabilizację błon komórek tucznych (kromoglikany czy tylko w astmie oskrzelowej?) stanowi dodatkową ścieżkę antagonizowania układów wazokonstrykcyjnych, w tym również wysoce aterosennego układu R-A-A (59).

Apstatyna – specyficzny inhibitor aminopeptydazy P, wykazuje silniejszy efekt hipotensyjny u szczurów, gdy podawana jest łącznie z lisinoprilem – niż sam lisinopril. Efekt ten znoszony jest przez HOE-140 - antagonistę receptora B-2, sugerując tym samym istotny udział aminopeptydazy P w degradacji bradykininy



Ryc.3 Skojarzone leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE-i), inhibitorami konwertazy endoteliny (ECE-i), antagonistami receptorów AT-1 dla angiotensyny II (ARA) i antagonistami receptorów endotelinowych (ARE) na tle wzajemnych związków układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu endoteliny; ACE – enzym konwertazy angiotensyny; ECE – enzym konwertazy endoteliny; Ang I – angiotensyna I, Ang II – angiotensyna II.

(60). Rozkład bradykininy w płucach szczura oszacowany został w modelach doświadczalnych z zastosowaniem apstatyny i ramiprilatu jako proces zależny w 30% od aminopeptydazy P oraz w 70% od ACE (61). W pracy Dendorfera i wsp. również potwierdzono główną rolę ACE i aminopeptydazy P w rozkładzie bradykininy, a udział NEP określono na 5% całkowitej aktywności kininaz w modelu perfundowanego serca szczura (62). Wstępne doświadczenia u ludzi sugerują, że apstatyna może nasilać farmakologiczne działanie inhibitorów ACE (chinapril) w mechanizmie dodatkowego hamowania rozpadu bradykininy. Aminopeptydaza P wydaje się w tym kontekście alternatywnym, w stosunku do ACE, enzymem rozkładającym bradykininę (63).

Polepszanie funkcji śródbłonna – kierunki badań – perspektywy farmakoterapii

Wiele obecnie testowanych leków wydaje się polepszać czynność endotelium. Wymienić tu należy w pierwszym rzędzie estrogeny i dehydroepiandrosteron, poprawiające funkcję śródbłonna (64). Duże nadzieje odnośnie polepszania czynności śródbłonna oraz zahamowania progresji miażdżycy pokłada się również w selektywnych modulatorach receptorów estrogenowych (raloksyfen) (65).

Pokłada się również nadzieje na działanie przeciwmiażdżycowe w substancjach o właściwościach przeciwutleniających, których miejsce w farmakoterapii nie zostało jeszcze ostatecznie ustalone. Chociaż witamina E, C, beta-karoten, probukol, selen wydają się wpływać korzystnie na czynność śródbłonna, nadal brak jest w tym względzie szerszych badań klinicznych. Sugeruje się potencjalne działanie antyaterogenne koenzymu Q10 i innych substancji antyoksydacyjnych stosowanych poza leczeniem standardowym w chorobach układu sercowo-naczyniowego (66, 67).

Witamina B6 oraz kwas foliowy wydają się odgrywać istotną rolę w obniżaniu stężenia homocysteiny. Hiperhomocysteinemia jest nowym, niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. W 2000 roku opublikowano wyniki pierwszego randomizo-

wanego, kontrolowanego grupą placebo badania klinicznego, potwierdzające korzystny wpływ suplementacji witaminą B6 i kwasem foliowym na obniżenie stężenia homocysteiny i polepszenie wyników elektrokardiograficznej próby wysiłkowej (68).

Pojedyncze doniesienia sugerują także potencjalny wpływ dipirydamolu i inhibitorów oksydazy ksantynowej (allopurinol) na funkcję endotelium, w związku z właściwościami antyoksydacyjnymi tych leków (69, 70). Dipirydamol jest przy tym skutecznym lekiem antyagregacyjnym, który w nowej formule technologicznej (dipirydamol SR – postać o przedłużonym uwalnianiu) nie wywołuje zjawiska „podkradania wieńcowego”.

W badaniach klinicznych znajdują się też nowe klasy leków o potencjalnym działaniu antyaterogenym: inhibitory reniny (enalapren, remikiren, zankiren) oraz agoniści kanału potasowego (kromakalim) (71).

Duże zainteresowanie, także w kontekście potencjalnego działania antyaterogenego, wzbudzają nowe leki stosowane w cukrzycy typu 2. – tiazolidinediony (glitazony). Leki te wywierają silne działanie zwiększające obwodową utylizację glukozy i nie oddziałują na trzustkową sekrecję insuliny. Są pierwszymi w historii farmakoterapii środkami o wybiórczym mechanizmie zwalczania insulinoporności obwodowej. Mechanizmy działania oparte na wzmożeniu obwodowej utylizacji glukozy posiadają także pochodne sulfonilomocznika najnowszej, III generacji, których jedynym przedstawicielem jest glimepirid (72). Tiazolidinediony pobudzają specyficzne receptory obecne w komórkach tłuszczowych - PPAR- γ (*peroxisome proliferator activator receptor- γ*), z czym wiążą się dodatkowe korzystne działania tiazolidinedionów w odniesieniu do korekcji zaburzeń lipidowych. Spośród kilku intensywnie badanych leków tej grupy (ciglitazon, darglitazon, englitazon, pioglitazon, rosiglitazon, troglitazon), w przypadku kilku donoszono o istotnych działaniach niepożądanych związanych z silną hepatotoksycznością. Z tego powodu wstrzymano badania nad ciglitazonem i englitazonem, a zarejestrowany i stosowany troglitazon wycofany został przez FDA z obrotu lekowego. W małych próbach

Grupa farmakologiczna	Lek
Antagoniści receptorów dla tromboksanu A2	Sulotroban, wapiprost
Inhibitory syntazy tromboksanu A2	Ridogrel
Prostacykliny	Epoprostenol, ciprosten, beraprost
Inhibitory płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF)	Trapidil
Antagoniści receptora GP IIb/IIIa oraz receptora dla witronektyny	Abciximab

Tab.6 Leki o postulowanym potencjalnym działaniu antyaterogenym

klinicznych donoszono o polepszaniu profilu fibrynolitycznego osocza i zmniejszeniu stężenia PAI-1 wśród chorych leczonych tiazolidinonami (73).

Inne leki o postulowanym potencjalnym działaniu antyateroennym wymieniono w tabeli 6.

Teoria zapalna miażdżycy – potencjalne implikacje terapeutyczne

Istnieją przesłanki do sugerowania kluczowej roli czynników zapalnych w procesach aterogenezy (74). Próbowano powiązać występowanie choroby niedokrwiennej serca i przyspieszenie rozwoju zmian miażdżycowych z różnymi patogenami, m.in. wirusem herpes simplex, cytomegalowirusem, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i *Chlamydia pneumoniae*. Zwłaszcza ten ostatni patogen budzi wiele zainteresowania.

W pilotażowym badaniu klinicznym ROXIS (*randomised trial of ROXithromycin In non-Q-wave coronary Syndromes*) oceniano wpływ makrolidu nowej generacji o potencjalnym wpływie na *C. pneumoniae* – roksytromycyny (150 mg dwa razy dziennie) albo placebo, przez 30 dni, jako dodatku do standardowej terapii po incydencie ostrego zespołu wieńcowego. Po miesiącu terapii – złożony punkt końcowy (*triple endpoint*: śmierć sercowa, zawał, nawracające niedokrwienie) osiągnął istotną statystycznie redukcję w grupie leczonej antybiotykiem vs placebo (9,8% vs 1,1%; $p=0,018$) (75).

Rozpoczął się wlełośrodkowy program badawczy WIZARD (*Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and its Related Disorders*), w którym 3500 pacjentów po zawał serca randomizowanych będzie do grupy otrzymującej inny, nowy makrolid – azitromycynę (600 mg/24 h przez 3 dni, a następnie 600 mg/tydzień przez 11 kolejnych tygodni) bądź placebo, i obserwowanych pod kątem zgonu sercowego, ponownego zawału, konieczności wykonania procedur rewaskularyzacyjnych oraz nawrotu dolegliwości dławicowych (76).

Wśród innych antybiotyków o silnym działaniu na *C. pneumoniae* wymienia się również nowe generacje chinolonów (77). Tetracykliny to kolejna grupa antybiotyków oddziałująca na mikroorganizmy mogące przyspieszać rozwój zmian miażdżycowych; tetracykliny są również substancjami hamującymi aktywność metaloproteinaz. W zaawansowanych badaniach klinicznych znajdują się pierwsze przeciwwirusowe leki nakierowane na cytomegalowirus – inny potencjalny czynnik miażdżycy (78).

Leki potencjalnie modulujące aktywność cytokin

Osobnym zagadnieniem pozostaje wpływ leków na cytokiny o potencjalnym działaniu aterogennym. Doniesiono o potencjalnej roli interleukiny-10 w hamowaniu wielu procesów leżących u podstaw rozwoju miażdżycy (79).

Trwają badania nad wpływem stosowanych w praktyce leków na stężenia wybranych cytokin. Przykłady wyników takich badań w kon-

Lek	Grupa farmakologiczna	Komentarz
adenozyna	agonista receptorów A2	zmniejsza ekspresję TNF α poprzez sprzężone działanie: receptor A2 – białko G – cyklaza adenylova
amiodaron	lek antyarytmiczny III grupy wg podziału Vaughana-Williamsa	obniża wydzielanie cytokin przez limfocyty T – w modelach doświadczalnych oraz w obserwacji klinicznej
amlodipina	antagonista kanału wapniowego	w jednym z badań klinicznych obserwowano obniżenie stężeń IL-6 oraz TNF α w grupie aktywnie leczonej – w porównaniu z grupą placebo
pentoksyfilina	metyloksantyna	w obserwacji klinicznej prowadzi do obniżenia stężeń TN α
wesnarinon	inhibitor fosfodiesterazy III – pochodna amrinonu	hamował wydzielanie wielu cytokin w modelach doświadczalnych oraz w obserwacji klinicznej; lek wycofany z lecznictwa

Tab.7 Leki mogące działać na drodze obniżania stężenia TNF α – badania w modelu niewydolności serca. Zmodyfikowano wg Sasayma i wsp. (80); zestawienie tabelaryczne z pracy Filipiaka i Kosiora (81)

tekście wpływów określonych grup leków na stężenia czynnika martwicy nowotworów typu alfa (TNF α) zebrano w tabeli 7.

Podsumowanie

Wiele aktualnie dostępnych leków, jak też nowo badanych substancji, wykazuje w modelach doświadczalnych potencjalne działania antyaterogenne. Niepełna znajomość istoty zjawisk prowadzących do wytworzenia zmiany miażdżycowej powoduje jednak, że nadal nie zdefiniowano, co rozumieć należy pod pojęciem „farmakoterapia miażdżycy” „lek antyaterogeny”.

Ponieważ powszechnie znamy czynniki ryzyka miażdżycy, za leki „przeciwmiażdżycowe” uznać powinniśmy pośrednio wszystkie leki hipotensyjne, przeciwcukrzycowe, hipolipemizujące, a nawet środki zmniejszające masę ciała.

W węższym rozumieniu terminu „leki przeciwmiażdżycowe” oznaczają substancje hamujące rozwój zmiany miażdżycowej, co w modelu klinicznym odnosi się aktualnie jedynie do statyn i inhibitorów ACE, czy szerzej – do innych leków korzystnie modulujących funkcję śródbłonka.

Streszczenie

Wiele aktualnie dostępnych bądź badanych leków wykazuje potencjalne działania antyaterogenne. Za środki o udowodnionym działaniu zmniejszającym powstawanie zmian miażdżycowych można uznać statyny i inhibitory konwertazy angiotensyny. Modyfikacja funkcji śródbłonka zmniejsza ryzyko rozwoju zmian miażdżycowych. Za leki korzystnie wpływające na czynność endotelium uznać można m.in.: azotany, antagonistów wapnia, leki beta-adrenolityczne, antagonistów receptorów angiotensynowych, inhibitory neutralnej endopeptydazy, inhibitory wazopeptydowe, antagonistów receptorów endotelinowych, inhibitorów konwertazy endoteliny, leki hamujące aktywność chymazy, aminopeptydazy P. Trwają badania nad potencjalnym antyaterogennym działaniem niektórych substancji antyoksydacyjnych, hormonów, witamin, allopurinolu, tiazolidinedionów i wielu innych leków. Osobnym zagadnieniem pozostaje farmakologiczna kontrola potencjalnych czynników etiopatogenetycznych miażdżycy – reakcji zapalnej mediowanej przez niektóre mikroorgani-

zmy (makrolidy, chinolony, tetracykliny) czy stosowanie substancji modulujących kaskadę cytokinową reakcji aterosclerotic. W niniejszej pracy omówiono potencjalne antyaterogenne działania wymienionych leków, podjęto też próbę zdefiniowania pojęcia „lek przeciwmiażdżycowy”.

Summary

Many of available or researched drugs express potential antiatherosclerotic features. Statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors are currently regarded as substances of proved antiatherosclerotic mechanisms of action. Pharmacological modification of endothelium function may decrease the risk of atherogenic events and processes, so drugs capable of improving its function can also be defined as „antiatherosclerotic drugs”. These ones include e.g.: nitrates, calcium channel antagonists, beta-adrenolytics, angiotensin II receptor antagonists, neutral endopeptidase inhibitors, vasopectidase inhibitors, endothelin receptor antagonists, endothelin-converting enzyme inhibitors, drugs inhibiting chymase and aminopeptidase P activity. Antiatherogenic features are postulated also for: some antioxidants, hormones, vitamins, allopurinol, thiazolidinediones and others groups of agents. Inflammatory factors are suggested to be involved in the etiopathogenesis of atherosclerosis so some agents active against specific microorganisms are tried in clinical trials to slow down/regress atherosclerotic processes (macrolides, quinolones, tetracyclines). Another approach is to influence cytokines participating in this pathological processes. The article summarises antiatherogenic profiles of mentioned above drugs. The attempt to define the term „antiatherogenic drug” has also been made.

Adres autorów:

*¹Katedra i Zakład Farmakologii
Doświadczalnej i Klinicznej
Akademii Medycznej*

Warszawa

*²Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych i Kardiologii
Akademii Medycznej*

Warszawa

Piśmiennictwo:

1. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the pravastatin atherosclerosis intervention program. *Circulation* 1995; 92: 2419-2425. 2. Opolski G, Filipiak KJ. Modyfikacja mediatorów śródbłonkowych w praktyce klinicznej. *Kardiol Pol* 1998; 48: 1187-1192. 3. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519-2524. 4. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DJ, et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease: a potential noninvasive marker of healing coronary endothelium. *Circulation* 1994; 89: 1530-1538.
5. Schmieder R. Presentation at the 48th Annual Scientific Session, American College of Cardiology, Anaheim, 17.03.2000. 6. Filipiak KJ, Opolski G, Niewada M. Stabilizacja blaszki miażdżycowej - nowy postulat optymalnej farmakoterapii kardiologicznej. *Terapia* 2000; 2: 30-38. 7. Hussein O, Schlezinger S, Rosenblatt M, et al. Reduced susceptibility of low density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 1997; 128: 11-18. 8. Wheeler DC. Are there potential non-lipid-lowering uses of statins? *Drugs* 1998; 56: 517-522. 9. Avellone G, Di Garbo V, Cordova R, et al. Changes induced by pravastatin treatment on hemostatic and fibrinolytic patterns in patients with type II b hyperlipoproteinemia. *Curr Ther Res* 1994; 55: 1335-1344.
10. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 556-562. 11. Tsuda Y, Satoh K, Kitada M, et al. Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1996; 122: 225-233. 12. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *JACC* 1999; 33: 1286-1293. 13. Kothe H, Dalhoff K, Rupp J, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Circulation* 2000; 101: 1760-1763. 14. New biological target identified for cholesterol-lowering drugs; <http://www.pslgroup.com/dg/115416.htm>
15. Koenig W, Sund M, Froehlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation* 1999; 99: 237-242. 16. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increase collagen content of rabbit atheroma - a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 1998; 97: 2433-2444. 17. Filipiak KJ, Tarchalska-Kryńska B, Opolski G. Metaloproteinazy jako alternatywny system remodelingu. *Kardiol Pol* 2000 (w druku) 18. Furburg CD. Natural statins and stroke risk. *Circulation* 1999; 99: 185-188. 19. Blauw GJ, Laggay AM, Smelt AHM, Westendorp RGJ. Stroke, statins, and cholesterol: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997; 28: 946-950.
20. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-2719. 21. Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, Cladwell RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *JACC* 1999; 33: 234-241. 22. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20: 725-741. 23. Opolski G, Filipiak KJ (red.). *Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron*. Wyd. Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2000 (w druku) 24. Vaughan DE. The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol* 1997; 79(5A): 12-6.
25. James IM, Dickenson EJ, Burgoyne W, et al. Treatment of hypertension with captopril: preservation of regional blood flow and reduced platelet aggregation. *J Hum Hypertens* 1988; 2: 21-25. 26. Keidar S, Oiknine J, Leiba A, et al. Fosinopril reduces ADP-induced platelet aggregation in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 183-186. 27. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 616-620. 28. Malinowska B, Chabińska E, Pietraszek MH, Buczek W. The serotonergic mechanisms are not involved in the inhibitory effects of captopril on rat platelet aggregation. *Haemostasis* 1990; 20: 48-53. 29. Świąć J, Chlopicki S, Gryglewski RJ. Kinins and thrombolysis. *J Physiol Pharmacol* 1993; 44: 171-177.
30. Pawlak R, Chabińska E, Buczek W. Antithrombotic effect of enalapril, an angiotensin-converting inhibitor, on venous thrombosis in rats. *Pol J Pharmacol* 1996; 48: 117-120. 31. Chabińska E, Iacoviello L, Buczek W, Doanti MB. Effects of some angiotensin converting enzyme inhibitors on arterial thrombosis in rat. *Pol J Pharmacol* 1994; 46: 334-335. 32. Zurbano MJ, Anguera I, Heras M, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1791-1795. 33. Finta KM, Fischer MJ, Lee L, et al. Ramipril prevents impaired endothelium-dependent relaxation in arteries from rabbits fed an atherogenic diet. *Atherosclerosis* 1993; 100: 149-156. 34. Manciani GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94: 258-265.
35. Palmer RM, Ashton DS., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-666. 36. Cooke JP, Singer AH, Tsao P, et al. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbits. *J Clin Invest* 1992; 90: 1168-1172. 37. Drexler H, Zeiher AM, Meisner K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-1550. 38. Dhein S, Salameh A, Berkels R, Klaus W. Dual mode of action of dihydropyridine calcium antagonists. *Drugs* 1999; 58: 397-404. 39. Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufmann P, et al. Normalization of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension. *Circulation* 1996; 93: 1380-1387.
40. Nifedipine may be most effective intervention for CAD; <http://www.pslgroup.com/dg/7953a.htm>. 41. Opolski G, Filipiak KJ, Rewerski W. Choroba niedokrwienca serca. W: *Antagoniści wapnia* (Sznajderman M, Rewerski W, red.). PZWL, wyd II, Warszawa, 2000: 78-108. 42. Filipiak KJ, Rewerski W, Siembab D. Właściwości farmakologiczne antagonistów wapnia. W: *Antagoniści wapnia* (Sznajderman M, Rewerski W, red.). PZWL, wyd II, Warszawa, 2000: 54-77. 43. Filipiak KJ, Członkowski A, Opolski G. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca - jak postępować we współistnieniu obu jednostek? *Gerontol Polska* 1998; 6: 24-42. 44. Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 402-417.
45. Linz W, Heitsch H, Scholkens BA, Wiemer G. Long-term angiotensin II type 1 receptor blockade with fosinopril doubles lifespan of hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 908-913. 46. Filipiak KJ. Serce jako gruczoł endokryny. *Forum Kardiol* 1998; 1: 18-20. 47. Weber M. Emerging treatment for hypertension: potential role for vasopeptidase inhibition. *Am J Hypertens* 1999; 12: 139S-147S. 48. Lisy O, Jougasaki M, Schirger JA, et al. Neutral endopeptidase inhibition potentiates the natriuretic actions of adrenomedullin. *Am J Physiol* 1998; 275: F410-F414. 49. Intengan HD, Schiffrin EL. Vasopeptidase inhibition has potent effects on blood pressure and resistance arteries in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 1221-1225.
50. Ferrario CM, Smith RD, Yunis C, et al. Angiotensin-(1-7) and vasopeptidase inhibition. 15th Scientific Meeting of the American Society of Hypertension: May 16-20, 2000, New York. 51. Bacon CR, Cary NRB, Davenport AP. Endothelin peptide and receptors in human atherosclerotic coronary artery and aorta. *Circ Res* 1996; 79: 794-801. 52. Rossi GP, Sacchetto A, Cesari M, Pessina AC. Interactions between endothelin-1 and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 300-307. 53. Nakano A, Kishi F, Minami K, et al. Selective conversion of big endothelins to tracheal smooth muscle-constricting 31-amino acid-length endothelins by chymase from human mast cells. *J Immunol* 1997; 159: 1987-1992.

54. Jeng AY, Savage P, Chou M, et al. Design and synthesis of potent, selective inhibitors of endothelin converting enzyme (abstr.). *Arch Pharmacol* 1998; 358: R215.
55. Urata H, Healy B, Stewart RW, et al. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66: 883-890. 56. Urata H, Kinoshita A, Perez DM, et al. Cloning of the gene and cDNA for human heart chymase. *J Biol Chem* 1991; 266: 17173-17179. 57. MaassenVanDenBrink A, Saxena PR, Danser AHJ. ACE- and chymase-dependent angiotensin I-to-II conversion in the human isolated coronary artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1996; 345: P 37.46. 58. Tamai H, Katoh O, Suzuki S, et al. Impact of tranilast on restenosis after coronary angioplasty: Tranilast Restenosis Following Angioplasty Trial (TREAT). *Am Heart J* 1999; 138: 968-975. 59. Filipiak KJ, Tarchalska-Kryńska B, Opolski G. Komórki tuczne i ich mediatory w niedokrwionym sercu. *Kardiol Pol* 1999; 51: 146-149.
60. Kitamura S, Carhini LA, Simmons WH, Scicli AG. Effects of aminopeptidase P inhibition on kinin-mediated vasodepressor response. *Am J Physiol* 1999; 276: H1664-H1671. 61. Prechel MM, Orawski AT, Maggiora LL, Simmons WH. Effect of a new aminopeptidase P inhibitor, apstatin, on bradykinin degradation in the rat lung. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 1136-1142. 62. Dendorfer A, Wolfrum S, Wellhoner P, et al. Intravascular and interstitial degradation of bradykinin in isolated perfused rat heart. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1179-1187. 63. Kim KS, Kumar S, Simmons WH, Brown NJ. Inhibition of aminopeptidase P potentiates wheal response to bradykinin in angiotensin-converting enzyme inhibitor-treated humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 295-298. 64. Hayashi T, Esaki T, Muto E, et al. Dehydroepiandrosteron retards atherosclerosis formation through its conversion to estrogen: the possible role of nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 782-792.
65. Bjarnason NH, Haarbo J, Byrjalsen I, et al. Raloxifene reduces atherosclerosis: studies of optimized raloxifene doses in ovariectomized, cholesterol-fed rabbits. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 225-233. 66. Singh RB, Shinde SN, Chopra RK, et al. Effect of coenzyme Q10 on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits. *Atherosclerosis* 1999; 148: 275-282. 67. Filipiak KJ. Antyoksydanty i suplementacja metaboliczna - rola w prewencji i terapii chorób układu krążenia. *Med Rodzinna* 1998; 3: 16-22. 68. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW., et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 517-522. 69. Tuliano L, Pedersen JZ, Rptilio G, et al. A potent chain-breaking antioxidant activity of the cardiovascular drug dipyrindamole. *Free Radci Biol Med*. 1995; 18: 239-247.
70. Johnston TJ, Harrison DG, Klein JL, et al. Xanthine oxidase inhibition improves coronary endothelium mediated relaxation in patients with early atherosclerosis. *JACC* 1995; 26: 115A. 71. Lin C, Frishman WH. Renin inhibition: a novel therapy for cardiovascular disease. *Am Heart J* 1996; 131: 1024-1034. 72. Filipiak KJ, Rewerski W, Niewada M. Farmakologia kliniczna glimepiridu. *Farmacja Pol* 1999; 19: 867-875. 73. Kruszynska YT, Yu JG, Olefsky JM, Sobel BE. Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects. *Diabetes* 2000; 49: 633-639. 74. Filipiak KJ, Skarżyńska M. Rola czynnika zapalnego w rozwoju choroby niedokrwiennej serca. *Forum Kardiologów* 1998; 1: 15-17.
75. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350: 404-407. 76. Dune M. WIZARD and the design of trials for secondary prevention of atherosclerosis with antibiotics. *Am Heart J* 1999; 138: S542-S544. 77. Hammerschlag MR. Activity of quinolones against *Chlamydia pneumoniae*. *Drugs* 1999; 58: 78-81. 78. Field AK. Human cytomegalovirus: challenges, opportunities and new drug development. *Antivir Chem Chemother* 1999; 10: 219-232. 79. Pinderski Oslund LJ, Hendrick CC, Olvera T, et al. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2847-2853.
80. Sasayama S, Matsumori A, Kihara Y. New insights into the pathophysiological role for cytokines in heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 557-564. 81. Filipiak KJ, Kosior DA. Postępy farmakoterapii niewydolności serca. *Pol Przegl Kardiol* 1999; 1: 65-67.



prof. dr hab. med. Z. Kornacewicz-Jach

Leczenie skojarzone: postęp? skutek niewiedzy? niewykorzystane szanse? – spojrzenie klinicysty

Postęp?

Czy terapia skojarzona jest postępem? W chwili obecnej wydaje się, że tak. Chciałabym zagadnienie to przedstawić na przykładzie zaleceń dotyczących leczenia dwóch głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jakimi są nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe.

Korzyści z terapii skojarzonej w nadciśnieniu tętniczym to:

1. większa skuteczność terapii skojarzonej (nadciśnienie samoistne – złożony patomechanizm),
2. częstsze osiągnięcie celu leczenia,
3. mniejsza dawka leku, mniejsze skutki uboczne,
4. zmniejszenie efektów ubocznych jednego leku – przez drugi,
5. większy wpływ na powikłania narządowe.

Nawet w czasach, gdy większość lekarzy, zgodnie zresztą z zaleceniami towarzystw naukowych, stosowała monoterapię, a drugi lub następny lek był włączony dopiero po przekonaniu się o nieskuteczności pierwszego, praktyka kliniczna wskazywała, że rzadko za pomocą jednego leku nadciśnieniowego można osiągnąć zamierzony cel: obniżenie ciśnienia tętniczego do zalecanych wartości (1, 3, 4, 5).

W badaniu SHEP z 1991 roku (Systolic Hypertension in the Elderly Program) tylko u 46% chorych chlortalidon był skuteczny (33, 35). Pozostali pacjenci wymagali włączenia dodatkowego leku, przeważnie atenololu lub re-

zerpiny. Konieczność dołączenia dodatkowego leku odzwierciedla kliniczną rzeczywistość (7, 10, 11, 13, 14, 16, 19, 21, 24).

Skuteczność obniżenia ciśnienia przez dwa leki w mniejszej dawce jest przeważnie większa niż pojedynczego w większej dawce, np. podanie 6,25 mg hydrochlorothiazidu, albo oddzielnie bisoprololu w dawce 2,5 mg, daje skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego tylko u 10 do 20% chorych. Natomiast jeżeli połączymy oba leki, skuteczność jest duża (70–90%), a skutki uboczne: obniżenie poziomu potasu i wzrost stężenia kwasu moczowego – przy tak małej dawce hydrochlorothiazidu – prawie nieistotne. A więc mniejsze dawki leków to również mniejsze skutki uboczne. Jeżeli ACE-inhibitor zostanie dodany do pochodnej dihydropirydyny, zmniejsza się możliwość wystąpienia obrzęków. Połączenie β -blokerów z pochodnymi dihydropirydyny albo wasodilatorami zmniejsza tachykardię.

Również dzięki połączeniu dwóch leków można przedłużyć ich działanie hipotensyjne: dodanie do hydrochlorothiazidu krótkodziałającego ACE-inhibitora (captopril) przedłuża działanie hipotensyjne tej kombinacji do 24 godzin.

Przerost lewej komory serca jest jednym z „najmodniejszych” obecnie w literaturze nadciśnienia tętniczego tematem dotyczącym powikłań narządowych. W ciągu ostatnich 30 lat opublikowano ponad 1000 prac doświadczalnych i klinicznych na temat regresji przerostu mięśnia sercowego. Prospektywne dane wskazują, że regresja przerostu lewej komory

zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i poprawia przeżywalność. Liczne badania wykazały, że do osiągnięcia redukcji przerostu lewej komory niezbędne jest skuteczne i rygorystyczne przestrzeganie leczenia nadciśnienia. Inhibitory konwertazy i blokery kanału wapniowego są tutaj najskuteczniejsze. Nie ma jednak jeszcze jednoznacznego potwierdzenia, że skojarzone leczenie jest w tym przypadku lepsze (20).

Dotychczasowe badania wskazują, że ponad 50% pacjentów rezygnuje z przyjmowania leków nadciśnieniowych już w pierwszym roku leczenia; wiąże się to z niedostatecznym uświadomieniem pacjenta co do skutków nieleczonego nadciśnienia, bezobjawowego przebiegu nadciśnienia oraz konieczności długotrwałego prowadzenia terapii. Często też zalecany schemat leczenia jest złożony, drogi i wymaga systematycznych wizyt u lekarza; zrozumiałą przyczyną są niepożądane objawy działania leku (14, 15).

Z badań National Health and Nutrition Survey (NHANES), realizowanego w Stanach Zjednoczonych w latach 1976 – 1980, 1980 – 1991 i 1991 – 1997 wynika, że w 1994 roku, w ogólnej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym 68% osób było świadomych choroby, leczonych hypotensyjnie było 53% pacjentów, zaś zadawalającą kontrolę ciśnienia uzyskano u 27% chorych. W badaniach tego samego programu w stanie Minnesota, w 1999 roku, tylko u 16,6% leczonych chorych uzyskano zadawalającą kontrolę ciśnienia tętniczego. W polskich badaniach Pol-MONICA wykazano, że u 40% osób z nadciśnieniem tętniczym jest ono niewykryte, a u 27% leczonych, mimo że wdrożono leczenie hipotensyjne, nie uzyskano skutecznego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Decyduje o tym, w dużej mierze, poziom organizacji służb medycznych. Natomiast z punktu widzenia psychologicznego, stan ten można poprawić poprzez dążenie do jak najprostszego schematu leczenia; najlepiej, żeby była to tabletką brana jeden raz dziennie. Dlatego na rynku farmaceutycznym pojawiło się ostatnio wiele preparatów kojarzących najczęściej dwa leki nadciśnieniowe z różnych grup (34, 36, 37, 38, 40). Należą do nich np. Ziac (Lederle): bisoprolol + hydrochlorothiazid, Lotrel (Novartis): amlodipina + benazepril, Lexxel (Astra): felodipina + enalapril, Tarka (Knoll): trandolopril + verapamil, Hyzaar (Merck i Co): losartan + hydrochlorothiazid, Capozide (Bristol-Myers-Squibb): captopril + hydrochlorothiazid.

Oczywiście taka skojarzona terapia, ze stałymi dawkami leku, nie może być stosowana u każdego chorego; np. u chorego po zawale serca czy z niewydolnością krążenia i nadciśnieniem tętniczym konieczne jest prawie za-

wsze dobranie indywidualnych dawek poszczególnych leków.

Rola skojarzonego leczenia w zaburzeniach lipidowych

Duże randomizowane badania w prewencji pierwotnej (WOSCOPS, ATACAPS/TexCAPS) i prewencji wtórnej (4S, CARE, LIPID) wykazały wyraźnie, że statyny, obniżając o 30% poziom LDL-cholesterolu u osób z wysokim a nawet umiarkowanym jego poziomem, zmniejszają ilość groźnych epizodów wieńcowych średnio o około 30%. Jednak nie wszyscy pacjenci z chorobą wieńcową mają podwyższony poziom LDL-cholesterolu. W codziennej praktyce spotyka się dosyć często pacjentów z zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych, u których poziom LDL-cholesterolu jest prawidłowy lub tylko nieco podwyższony, natomiast niski jest HDL-cholesterol. Około 30% pacjentów, którzy przeżyli zawał serca, ma podwyższony poziom cholesterolu i trójglicerydów.

Badanie VA-HIT, w którym u chorych wieńcowych z niskim poziomem cholesterolu HDL i niskim lub prawidłowym poziomem LDL-cholesterolu i trójglicerydów zastosowano gemfibrozil, wykazało, że zwiększenie poziomu HDL-cholesterolu o 6% i obniżenie poziomu trójglicerydów spowodowało zmniejszenie liczby epizodów sercowo-naczyniowych o 22%, a również spadek całkowitej umieralności (31, 32).

Fibraty hamują syntezę lipoprotein VLDL w wątrobie oraz przyspieszają ich katobolizm przez zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej i obniżenie stężenia apolipoproteiny CIII, inaktywatora lipazy lipoproteinowej. Nasilają usuwanie cząsteczek LDL oraz zmieniają ich strukturę poprzez zwiększenie ich rozmiarów oraz zmniejszenie gęstości. Prowadzi to do zmniejszenia liczby wysoce arterogennych małych, gęstych LDL, na korzyść większych lipoprotein, które mają większe powinowactwo do receptora LDL i łatwiej są usuwane z krwi. Ponadto fibraty zwiększają produkcję HDL, a przez to transport zwrotny cholesterolu. Działają poprzez receptory jądrowe PPAR (peroxisome proliferator activated receptor), co wzmaga ekspresję genu dla lipazy lipoproteinowej, i hamują apolipoproteinę CIII, czego efektem jest spadek stężenia trójglicerydów. Te same mechanizmy są odpowiedzialne za wzrost ekspresji genu dla apolipoproteiny AI i AII, a tym samym wzrost stężenia HDL.

Statyny hamują produkcję endogennego cholesterolu, powodują zubożenie w cholesterol komórek wątrobowych, co jest bodźcem do zwiększonej syntezy receptorów LDL. Główny

mechanizm działania statyn to wzmożone usuwanie cząstek LDL z krążącej krwi poprzez receptory LDL i hamowanie syntezy frakcji VLDL w wątrobie.

Mimo tak wybitnej skuteczności zarówno statyn jak i fibratów, w dalszym ciągu liczba zgonów i poważnych epizodów sercowo-naczyniowych jest duża. Np. w badaniu WOSCOPS (prewencja pierwotna) z zastosowaniem prawastatyny, epizody wieńcowe w grupie leczonej wystąpiły u 5% pacjentów (8% w grupie placebo), a w badaniu 4S (prewencja wtórna z zastosowaniem simwastatyny) epizody wieńcowe w grupie leczonej wystąpiły u 15% pacjentów (23% w grupie placebo).

Można zapytać, dlaczego nie połączyć statyn i fibratów w leczeniu zaburzeń lipidowych, charakteryzujących się podwyższonym poziomem LDL-cholesterolu, podwyższonym poziomem trójglicerydów i niskim poziomem HDL-cholesterolu (9, 25, 29)?

Stein przedstawił na spotkaniu 35 EASD w Brukseli w 1999 roku badanie, w którym ocenił skuteczność i bezpieczeństwo połączenia ceriwestatyny i bezafibratu oraz ceriwestatyny i fenofibratu (8). W pierwszym połączeniu osiągnięto zmniejszenie poziomu LDL-cholesterolu o 46,2%, wzrost poziomu HDL-cholesterolu o 33,8% i zmniejszenie całkowitego poziomu cholesterolu o 29,2%. Wpływ na obniżenie poziomu trójglicerydów nie był większy niż przy zastosowaniu wyłącznie bezafibratu. W drugim połączeniu osiągnięto obniżenie LDL-cholesterolu o 40,5%; wpływ na poziom HDL-cholesterolu i trójglicerydów nie był większy niż przy zastosowaniu tylko fenofibratu. Zarówno w jednym jak i drugim połączeniu nie narosły enzymy wątrobowe.

W innym badaniu Athyros i wsp. (2) ocenili wpływ na profil lipidowy w mieszanej hiperlipidemii skojarzonego leczenia prawastatyną i gemfibrozilem, simwastatyną i gemfibrozilem oraz simwastatyną i ciprofibratem. Skuteczność korzystnego działania na profil lipidowy wszystkich trzech kombinacji była większa niż każdego z wymienionych leków w monoterapii. Wymienione skojarzenia leków nie zwiększyły również niekorzystnego działania leków; nie obserwowano objawów miopatii i rhabdomyolizy a podwyższenie wartości transaminaz wystąpiło tylko u 1,3% badanych osób. Wyniki te zostały potwierdzone w najnowszych badaniach Murdocka i wsp (25).

Skutek niewiedzy?

Przedstawione badania kliniczne udowodniły w praktyce tylko to, co już wcześniej udowodniono w laboratoriach biochemicznych.

Z drugiej strony, te same laboratoria bardzo intensywnie pracują nad wykorzystaniem terapii celowanej, jaką jest terapia genowa. Wraz z rozwojem genetyki i rozszyfrowaniem genomu człowieka (Human Genome Project) częściej stanie się możliwa taka forma leczenia.

Być może już w niedalekiej przyszłości to właśnie genowa terapia będzie skutecznie leczyła rodzinną hipercholesterolemię, brak lub niedostateczną aktywność lipazy lipoproteinowej i lipazy wątrobowej, będzie wpływać na apolipoproteinę-B przez enzymatyczną zamianę Apo B-100 na mniej arterogenną ApoB-48 czy zwiększać ekspresję apolipoproteiny A-1 – odpowiedzialnej za poziom HDL-cholesterolu.

Również w patogenezie nadciśnienia tętniczego wiadomo już, że w szeregu przypadków za chorobę odpowiedzialny jest defekt jednego genu; należą do nich zespół Liddle, zespół Gitelmana. Zidentyfikowano również defekty genetyczne we wtórnych postaciach nadciśnienia tętniczego – w przypadku hiperaldosteronizmu poddającego się leczeniu glukokortykoidami (ang. glucocorticoid – remediable aldosteronism) są to mutacje genów syntazy aldosteronu, 11 α -hydroksylazy oraz 17 α -hydroksylazy.

Uwarunkowania genetyczne pierwotnego nadciśnienia jednak w dalszym ciągu pozostają słabo poznane. Zidentyfikowano tutaj tylko gen angiotensynogenu, znajdujący się w obszarze q42 chromosomu 1 i wyraźną zależność, również w badaniach klinicznych, pomiędzy polimorfizmem genu angiotensynogenu (M.235T) a stężeniem angiotensynogenu w osoczu oraz występowaniem nadciśnienia tętniczego (17, 18).

Znajomość takich faktów pozwoli na bardziej celowane leczenie: te leki, które blokują układ renina angiotensyna, będą mogły być bardziej użyteczne w jednym typie genotypowym, a te np., które wpływają na metabolizm sodu – w innych. Analiza genotypu jeszcze we wczesnym dzieciństwie pozwoli na racjonalne wyeliminowanie również czynników ryzyka.

Główną przyczyną hipercholesterolemii rodzinnej jest niedobór receptorów dla lipoprotein o małej gęstości. Opublikowano już wyniki pierwszego badania klinicznego, gdzie wykorzystano terapię genową do leczenia tego schorzenia (39). Metoda polega na resekcji małego fragmentu miększu wątroby, a następnie izolacji i hodowli hepatocytów na płytkach Petriego. Do hodowli komórek wątrobowych dodaje się wektorów retrowirusowych zawierających ludzkie cDNA dla receptorów dla lipoprotein o małej gęstości, co powoduje przeniesienie tego cDNA do hepatocytów. Poddane transformacji komórki, które uzyskały zdolność ekspresji receptorów dla lipoprotein o małej gęstości, zostają ponownie wszczepio-

ne do wątroby pacjenta. Próbę przeprowadzono u 5 pacjentów, ekspresja wprowadzonego genu utrzymywała się 4 miesiące; doszło do znacznego zmniejszenia stężenia lipoprotein o małej gęstości, nawet o około 150 mg/dl.

Niewykorzystane szanse?

Ostatnia dekada w naukach podstawowych chorób układu sercowo-naczyniowego to głównie badania nad rolą śródbłonna. Zaburzenia czynności śródbłonna mają charakter ogólnoustrojowy i poprzedzają fizyczne wystąpienie zmian miażdżycowych. Lata 90. przyniosły szereg badań, które pokazały możliwość poprawy jego czynności (12, 22, 23, 30, 41):

Doraźnie

- Zmniejszenie stężenia LDL przez zastosowanie aferezy
- Hamowanie aktywności ACE
- Przeciwutleniacze, witamina C oraz witaminy E + C
- Estrogeny
- L – arginina, D – arginina
- Tetrahydrobiopteryna, metylotetrahydrofolan
- Deferoksamina
- Glutation
- Blokery kanału wapniowego

Długotrwałe

- Zmniejszenie stężenia LDL przy użyciu statyn lub żywic
- Hamowanie aktywności ACE
- Przeciwutleniacze (probukol + lowastatyna)
- Estrogeny
- Estrogeny + progesteron
- L – arginina
- Ćwiczenia fizyczne

Wyniki badań dotyczących wpływu zmniejszenia stężenia cholesterolu, leczenia przeciwutleniaczami i hamowania aktywności ACE na czynność śródbłonna stanowią pomost między podstawowymi spostrzeżeniami naukowymi a zmniejszeniem epizodów sercowo-naczyniowych w badaniach klinicznych.

Żadna z metod wymienionych powyżej nie została wykorzystana w dostateczny sposób, mimo że o większości z nich wiemy już dostatecznie wiele; wiemy również, że są skuteczne, a przecież przed nami coraz to większe zadania (6). Jeżeli na całym świecie w 1990 roku choroby układu krążenia były przyczyną 29% wszystkich zgonów, to w związku ze starzeniem się populacji zachodnich i przyjmowaniem „złych nawyków cywilizacyjnych” poprzez pozostały świat spowodują 36% zgonów w 2020 roku.

Streszczenie

Zagadnienie terapii skojarzonej przedstawiono na przykładzie zaleceń dotyczących leczenia głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jakimi są nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe. Zarówno w nadciśnieniu tętniczym (wiedziano już wcześniej) jak i w zaburzeniach lipidowych (późniejsze badania) leczenie skojarzone pozwala przede wszystkim na częstsze osiągnięcie celu leczenia. Z drugiej strony, wraz z rozwojem genetyki i rozszyfrowaniem genomu człowieka, stanie się możliwym bardziej celowane leczenie, poprzez wykorzystanie genowej terapii, która wykroczyła już poza progi laboratoriów. Z kolei wyniki badań dotyczących wpływu cholesterolu, leczenia przeciwutleniaczami i hamowania aktywności ACE naczynność śródbłonna stanowią pomost między podstawowymi spostrzeżeniami naukowymi i zmniejszeniem epizodów sercowo-naczyniowych w badaniach klinicznych, ale ich wykorzystanie w codziennej praktyce klinicznej jest jeszcze niedostateczne.

Adres autora:

*Klinika Kardiologii PAM
al. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin*

Piśmiennictwo:

1. Applegate W. B.: Quality of life during antihyper-tensive treatment. *Am J Hypertens* 1998; 11: 575–615.
2. Athyros V.G., Papageorgiou A. A., Hatzikonstadinou H. A. i wsp.: Safety and efficacy of long – term statin – fibrate combination in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997;80: 608–613.
3. Berlowitz D. R., Ash A.S., Hickey E. DC. i wsp.: Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1957 – 1963.
4. Black H. R.: Fixed – dose combination therapy for hypertension. *Patient Care* 1997; 5: 13 – 20.
5. Black H. R.: Antihypertensive therapy and cardiovascular disease. Impact of effective therapy on disease progression. *Am J Hepertens,* 1998; 11: 35 – 85.
6. Braunwald E.: Cardiovascular medicine at the turn of the millenium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med.* 1997, 337: 1360 –1369.
7. Chalmers J.: Efficacy and acceptability of the fixed low dose perindopril – indapamide combination as first –line therapy in hyperten-

sion. *Eur Heart J* 1999; supl. L: L 20 – L 25. **8.** Esper R. J., Stein. Efficacy and safety of cerivastatin / bezafibrate combination therapy for dyslipidemia. 35 EASD – Brussel, September 1999, *Diabetologia* 1999; 42 (supl 1). **9.** Feher M. D., Foxton J., Banks D., Lant AF, Wray R.: Long – term safety of statin fibrates combination treatment in the management of hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1995; 74: 14 – 17.

10. Frishman W. H., Bryzinski B. S., Coulson L. R. i wsp.: A multi – factorial design to assess combination therapy in hypertension: treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1461–1468. **11.** Fruchaert J. C., Duriez P.: Potential role of drug combination in the prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2000, 2: 54D – 56D. **12.** Furchgott R.F., Zawadzki J.V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–376. **13.** Gradman A.H., Cutler N. R., Davies P. J. i wsp.: Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 79: 431 – 435. **14.** Januszewicz A., Pęczkowska M.: Rola preparatów będących połączeniem małych dawek leków hipotensyjnych w aspekcie najnowszych zaleceń dotyczących terapii nadciśnienia tętniczego. *Folia Cardiologica* 2000; 7: 1 – 6.

15. Jones J. K., Gorkin L., Lian J. F. i wsp.: Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs; a study of a United Kingdom population. *Br Med. J* 1995; 311: 293–295. **16.** Kaplan N. M.: Low dose combinations in the treatment of hypertension: theory and practice. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 707 – 710. **17.** Keating M. T., Sanquinetti M. C.: Molecular genetic insights into cardiovascular disease. *Science* 1996; 272: 681 – 685. **18.** Lifton R. P.: Molecular genetic insights into cardiovascular disease. *Science* 1996; 272: 681 – 685. **19.** Mackay J. A., Arcuri K. E., Goldberg A. L. i wsp.: Losartan and low dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components. *Arch Intern Med* 1996; 156: 278 – 285.

20. Manolis A. J., Beldekos D., Handanis S. i wsp.: Comparison of Spirapril, Isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1998; 11: 640 – 648. **21.** Materson B. J., Reda D. J., Cushman W. C., Henderson W. G.: For the department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Results of combination antihypertensive therapy after failure of each of the components. *J Human Hypertens* 1995; 9: 791 – 796. **22.** Merz C.N.B., Rozanski A., Forrester J. S.: The secondary prevention of coronary artery disease. *Am J Med* 1997; 102: 572 – 51. **23.** Moncada S., Higgs A.: The L-arginine – NO pathway. *N Eng J Med* 1993; 329: 2002 – 2012. **24.** Moser M., Black H.: The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 735 – 785.

25. Murdock D. K., Murdock A. K., Murdock R. W. i wsp.: Long – term safety and efficacy of combination gemfibrozil and HMG – CoA reductase inhibitors for the treatment of mixed lipid disorders. *Am Heart J* 1999; 138: 151 – 155. **26.** Murray Ch. J. L., Lopez A. D.: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269 – 1276. **27.** Murray Ch. J. L., Lopez A. D.: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 – 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498 – 1504. **28.** Panza J. A.: Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol* 1997; 20: Suppl: 33 – 40. **29.** Papadakis J. A., Ganotakis E. S., Jagroop J. A., Winder A.F, Mikhailidis D. P.: Statin + fibrates combination therapy. Fluvastatin with bezafibrate or ciprofibrate in high risk patients with vascular disease. *Int J Cardiol* 1999; 69: 237 – 244.

30. Reddy K. G., Nair R. N., Sheehan H. M., Hodgson J. M.: Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75 Suppl: 71 – 4B. **31.** Rubins S. J., Collins D., Rubins H. B.: Relation of baseline lipids and lipid changes with gemfibrozil to cardiovascular endpoints in the VA – High Density Lipoprotein Intervention Trial (VA – HIT). *Circulation* 1999; 100: I – 238. **32.** Rubins H. B., Robins S. J., Collins D. i wsp.: Gemfibrozil for secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high – density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High – density lipoprotein cholesterol Intervention Trial study group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418. **33.** SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke and antihypertensive drug treatment in older person with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255 – 3264. **34.** Sica D. A.: Fixed – dose combination antihypertensive drugs: to they have a role in rational therapy? *Drugs* 1994; 48: 16 – 24.

35. Staessen J. A., Fagard R., Thijs L. i wsp.: Trial Investigators: Morbidity and mortality in the placebo – controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997; 350: 757 – 764. **36.** Sznajderman M.: Leczenie nadciśnienia tętniczego w świetle obecnych zaleceń. *Terapia i Leki* 1998; 24: 113–122. **37.** Waeber B., Brunner H. R.: Combination antihypertensive therapy: does it have a role in rational therapy? *Am J Hypertens* 1997; 10: 131S – 137S. **38.** Weber M.A.: Stragies for improving blood pressure control. *Am J Hypertens* 1998; 11: 85 – 87. **39.** Wilson J. M., Grossman M.: Therapeutic strategies for familial hypercholesterolemia based on sematic gene transfer. *Am J Cardiol* 1993; 72: 59D – 63D.

40. Zanchetti A.: Contribution of fixed low-dose combinations to initial therapy in hypertension. *Eur Heart J* 1999; supl. L: L5 – L9. **41.** Zeiher A. M., Drexler H., Wollschlaeger H., Just H.: Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature in associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84: 1984 – 1992.



prof. dr hab. med. A. Januszewicz

Miejsce inhibitorów konwertazy w terapii nadciśnienia tętniczego w świetle nowych badań klinicznych

Poznanie budowy i funkcji układu renina-angiotensyna umożliwiło farmakologiczną ingerencję w jego poszczególne ogniwa, czego wynikiem było wprowadzenie do terapii nadciśnienia tętniczego inhibitorów konwertazy, zaliczanych obecnie do jednych z najczęściej stosowanych grup leków hipotensyjnych (1).

Omawiana grupa leków zajmuje ważne miejsce w opublikowanych w ostatnich latach raportach dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego. Jakkolwiek w ogłoszonym pod koniec 1997 roku VI Raporcie JNC podkreślono znaczenie diuretyków i beta blokerów jako leków pierwszego rzutu w farmakoterapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, położono jednak większy nacisk na indywidualizację leczenia, dopuszczając możliwość stosowania innych preparatów w sytuacjach uzasadniających ich wybór (2).

Zgodnie z zaleceniami amerykańskimi, inhibitory konwertazy są wskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego współistniejącego zwłaszcza z niewydolnością serca, po przebytym zawale mięśnia serca, zwłaszcza u chorych z dysfunkcją skurczową, cukrzycą i nefropatią cukrzycową, mięszowymi chorobami nerek oraz zaburzeniami lipidowymi (2).

Raport Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ISH) z 1999 roku na równie płaszczyźnie umieszcza inhibitory konwertazy, obok diuretyków, beta blokerów, alfa blokerów, antagonistów wapnia i antagonistów receptorów angiotensyny II w terapii

nadciśnienia tętniczego. Należy podkreślić, że ta ostatnia grupa leków, selektywnie blokująca receptory AT-1 angiotensyny II, została po raz pierwszy włączona do leków pierwszego rzutu w leczeniu omawianej choroby (3).

Zalecenia WHO/ISH pozostawiają wybór danego preparatu lekarzowi, w zależności od charakteru i stopnia zaawansowania nadciśnienia, innych czynników ryzyka i chorób współistniejących. Stanowisko takie odpowiada w pełni obecnej tendencji indywidualizacji leczenia hipotensyjnego i jest zbliżone z opublikowanymi w pierwszej połowie 2000 roku zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (3, 4).

Mechanizm hipotensyjnego działania inhibitorów konwertazy jest wynikiem przede wszystkim zahamowania aktywności enzymu przekształcającego angiotensynę I do angiotensyny II, co prowadzi do ograniczenia jej wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Obniżenie ciśnienia tętniczego wywołane przez omawianą grupę leków wynika ze zmniejszenia oporu obwodowego, co jest następstwem rozszerzenia tętniczek, czemu nie towarzyszą zmiany w częstości uderzeń serca oraz pojemności minutowej serca. Zahamowanie aktywności enzymu przekształcającego angiotensynę I do angiotensyny II prowadzi ponadto do wzrostu aktywności reninowej osocza oraz obniżenia stężenia aldosteronu we krwi (5, 6).

Dotychczasowe badania wskazują, że efekt hipotensyjny wywierany przez inhibitory konwertazy jest uzupełniany przez hamowanie ak-

tywności tkankowych układów renina-angiotensyna, między innymi w ścianie naczyń krwionośnych, mięśniu serca oraz ośrodkowym układzie nerwowym.

Inne mechanizmy działania omawianej grupy leków związane są z ich wpływem na układ kinin, co wynika z identycznej budowy enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II z kininazą II, odpowiedzialną za unieczynnianie bradykininy. W następstwie działania inhibitorów konwertazy dochodzi do wzrostu stężenia bradykininy, która wywiera bezpośrednie działanie naczyniorozszerzające, a także zwiększa wytwarzanie prostacykliny w obrębie śródbłonka (5, 6).

Potwierdzeniem udziału kinin w działaniu hipotensyjnym omawianej grupy leków mogą być badania przeprowadzone u osób z prawidłowym ciśnieniem krwi oraz nadciśnieniem tętniczym wskazujące, że zablokowanie receptora bradykininowego za pomocą selektywnego antagonisty HOE 140 osłabia efekt hipotensyjny inhibitorów konwertazy (5).

W ostatnich latach poznawane są nowe, interesujące mechanizmy działania inhibitorów konwertazy. Wykazano między innymi w toku ich przewlekłego stosowania wzrost stężenia naczyniorozszerzająco w osoczu działającej angiotensyny (1-7); postulowane jest również potencjalne działanie antyagregacyjne, przeciwnakrzepowe, antyoksydacyjne oraz wpływ na proces apoptozy (5, 6).

Inhibitory konwertazy stanowią rozbudowaną grupę leków hipotensyjnych, różniących się od siebie budową chemiczną oraz farmakokinetyką, która warunkuje czas działania hipotensyjnego poszczególnych preparatów. Wyróżnić można leki działające, jak kaptopryl, w postaci niezmienionej, oraz inhibitory konwertazy o własnościach proleku, wywierające działanie dopiero po przemianie w wątrobie do postaci farmakologicznie czynnej (5, 7, 8).

Z punktu widzenia klinicznego o własnościach inhibitorów konwertazy decyduje stopień wiązania z enzymem przekształcającym angiotensynę i dysocjacja tego połączenia, wpływające na zdolność do hamowania enzymu przekształcającego oraz na czas działania inhibitorów konwertazy. Ważną cechą jest również zdolność omawianej grupy leków do tkankowej penetracji.

Inhibitory konwertazy stosowane są w monoterapii łagodnego i miarkowanego nadciśnienia oraz leczeniu skojarzonym jego cięższych postaci (5).

Zaletą omawianej grupy leków jest ich długotrwały efekt hipotensyjny, łagodny początek działania i brak odruchowej tachykardii. Dotychczasowe obserwacje kliniczne uzasadniają ich stosowanie w jednej dawce dobowej, co ułatwia systematyczne prowadzenie przewlekłej

farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Skuteczność hipotensyjną inhibitorów konwertazy potwierdzają badania kliniczne oparte na metodzie całodobowego, automatycznego monitorowania ciśnienia tętniczego. Dotychczasowe doświadczenie wskazuje, że nie zakłócają one dobowego rytmu ciśnienia tętniczego, nie powodują odruchowego przyspieszenia czynności serca oraz hipotonii ortostatycznej (8, 9, 10).

W leczeniu cięższych postaci nadciśnienia tętniczego wykazano wysoką skuteczność połączenia inhibitorów konwertazy z innymi lekami hipotensyjnymi, jak z antagonistami wapnia i beta blokerami. Jednak za szczególnie efektywne uważane jest ich połączenie z lekiem moczopędnym. Skojarzenie inhibitorów konwertazy z diuretykami, zwiększającymi aktywność układu renina-angiotensyna, wydatnie wzmacnia ich skuteczność hipotensyjną (7).

Dotychczasowe doświadczenie kliniczne wskazuje, że inhibitory stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego korzystnie oddziałują na powikłania narządowe rozwijające się w obrębie układu sercowo-naczyniowego (5, 11, 12, 13).

Przerost mięśnia lewej komory stanowi jedno z najpoważniejszych następstw nadciśnienia tętniczego, a w jego rozwoju podkreślany jest udział presyjnie i mitogennie działającej angiotensyny II (12).

Metaanalizy przeprowadzone niezależnie przez Dahlofa oraz Schmiedera, jak również kolejne opracowania innych autorów udokumentowały, że inhibitory konwertazy, w porównaniu do innych grup leków hipotensyjnych stosowanych w przewlekłym leczeniu nadciśnienia tętniczego, powodują najbardziej wyraźne zmniejszenie masy lewej komory (12, 14).

Nadciśnienie tętnicze, obok zmian w sercu, prowadzi do rozwoju zmian strukturalnych w naczyniach krwionośnych, zarówno w obrębie dużych tętnic jak i naczyń małego kalibru oraz tętniczek oporowych. Nadciśnienie tętnicze powoduje przerost i przebudowę ściany naczyń, upośledza czynność śródbłonka oraz przyspiesza rozwój miażdżycy. Dochodzi również do zmniejszenia podatności tętnic (6, 15, 16).

Na przestrzeni ostatnich lat rozwijane są badania eksperymentalne oraz kliniczne nad wpływem leków hipotensyjnych na zmiany strukturalne w naczyniach tętniczych rozwijające się w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Ciekawe są prace doświadczalne wskazujące na modulowanie czynności hormonalnej śródbłonka przez inhibitory konwertazy. Należy również odnotować badania kliniczne określane w skrócie jako TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction), w których przewlekłe podawanie chinaprylu korzystnie wpływało na zdolność tętnicy wieńcowej do rozkurczu (6).

Dotychczasowe obserwacje dowodzą, że w warunkach doświadczalnych niektóre grupy leków hipotensyjnych, a zwłaszcza inhibitory konwertazy oraz antagoniści wapnia, korzystnie wpływają na procesy przebudowy drobnych tętniczek. Również badania kliniczne wykazały, że przewlekłe podawanie niektórych inhibitorów konwertazy chorym z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym prowadzi do obniżenia stosunku grubości warstwy środkowej do średnicy światła drobnych tętniczek (15).

Z badań przeprowadzonych u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym wynika również, że przewlekłe stosowanie zwłaszcza inhibitorów konwertazy powoduje zwiększenie podatności dużych tętnic (16).

Przedmiotem rosnącego zainteresowania jest ponadto potencjalny wpływ poszczególnych grup leków hipotensyjnych na tempo rozwoju zmian miażdżycowych w układzie naczyniowym. W modelu doświadczalnie wywołanej miażdżycy u królików pozostających na diecie wysokocholesterolowej wykazano, że inhibitory konwertazy odznaczają się hamującym wpływem na rozwój zmian miażdżycowych w układzie naczyniowym. Jest interesujące, że w innym modelu, odpowiadającym genetycznie uwarunkowanej miażdżycy (króliki Watanabe), działanie antyaterogenne udokumentowano głównie w odniesieniu do inhibitorów konwertazy (6, 7, 17).

Należy również wspomnieć, że obecnie prowadzone są duże kliniczne badania, dotyczące wpływu inhibitorów konwertazy na zmiany o charakterze pogrubienia błony wewnętrznej w obrębie tętnicy szyjnej oraz postęp zmian miażdżycowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Nadciśnienie tętnicze należy do najważniejszych czynników ryzyka udaru mózgowego, zarówno krwotocznego jak i niedokrwienego. Udokumentowano niewątpliwe znaczenie leczenia hipotensyjnego w prewencji pierwotnej udaru mózgowego, przy czym stosowanymi lekami hipotensyjnymi były przede wszystkim diuretyki i beta blokery (6, 7, 17).

Dotychczasowe badania dotyczące wpływu leczenia hipotensyjnego na częstość ponownych incydentów mózgowych oparte były na stosunkowo małych liczebnie populacjach. Ostatnio podjęto badania mające na celu ustalenie roli inhibitorów konwertazy w prewencji wtórnej udaru mózgowego (7).

Omawiając powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego należy podkreślić, że w przebiegu nadciśnienia tętniczego dochodzi do szeregu zmian hemodynamicznych i strukturalnych w nerkach, a jednym z wczesnych objawów uszkodzenia nerek przez nadciśnienie jest pojawienie się mikroalbuminurii. Dotychczasowe badania wskazują, że pojawienie

się mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym może być wykładnikiem szybszego rozwoju zmian naczyniowych w obrębie nerek oraz zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, w porównaniu do chorych bez mikroalbuminurii (6, 7, 17).

Wyniki badań klinicznych dostarczają dowodów, że przewlekłe leczenie hipotensyjne u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym koryguje zjawisko mikroalbuminurii, prowadząc u części pacjentów do jej ustąpienia. Obserwacje te odnoszą się zwłaszcza do stosowania inhibitorów konwertazy, długodziałających antagonistów wapnia, beta blokerów oraz antagonistów receptorów angiotensyny II (7).

Jest również ważne, że skutecznie prowadzone leczenie hipotensyjne zapobiega lub znacząco zwalnia postęp rozwoju niewydolności nerek u chorych z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza w wieku podeszłym.

Szeroka przydatność inhibitorów konwertazy wynika z możliwości ich stosowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z innymi chorobami. Odznaczają się one wybitną skutecznością w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym powikłanym niewydolnością serca, gdzie obok diuretyku i napatnicy stały się elementem farmakoterapii. W tym miejscu należy przytoczyć zakończone pod koniec 1999 roku badanie określane w skrócie jako ELITE II, oceniające miejsce losartanu, antagonisty receptorów angiotensyny II oraz inhibitora konwertazy, w leczeniu chorych powyżej 60. roku życia z niewydolnością serca II-IV okresu NYHA. W przeciwieństwie do wcześniejszego programu ELITE I, wykazano porównywalny wpływ obydwu klas leków na śmiertelność, częstość występowania nagłych zgonów oraz częstość hospitalizacji (6).

Inhibitory konwertazy zajmują również ważne miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych po przebytych zawałach mięśnia serca.

Duże znaczenie ma wpływ leków hipotensyjnych na poszczególne składowe zespoły metabolicznego, co jest istotne zwłaszcza u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z otyłością, zaburzoną przemianą lipidową i węglowodanową. Badania kliniczne wskazują, że inhibitory konwertazy nie powodują niepożądanych wpływów metabolicznych, i z tego względu mogą być stosowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z zaburzonym profilem lipidowym (18).

Szczególne miejsce inhibitory konwertazy zajmują w terapii nadciśnienia tętniczego współistniejącego z cukrzycą, ze względu na obojętny wpływ tej grupy leków na przemianę węglowodanową oraz zwiększanie tkankowej

wrażliwości na insulinę. Udowodniono, że inhibitory konwertazy wywierają pozytywne działanie u chorych z nefropatią cukrzycową i zwalniają tempo jej rozwoju. Korzystne działanie omawianej grupy leków polega głównie na zmniejszaniu ciśnienia śródkłębuszkowego, mikroalbuminurii lub pełnoobjawowego białkomoczu (7, 8).

Na początku 2000 roku ukazała się interesująca analiza wpływu podstawowych klas leków hipotensyjnych na ryzyko rozwoju cukrzycy, która objęła ponad 3800 chorych z nadciśnieniem tętniczym w zakresie wieku 45-65 lat. W 6-letniej obserwacji nie stwierdzono, aby inhibitory konwertazy, antagoniści wapnia oraz diuretyki zwiększały częstość występowania cukrzycy typu II, co wykazano dla chorych otrzymujących beta blokery (19).

W tym miejscu należy również wspomnieć o opublikowanym pod koniec 1999 roku badaniu określanemu jako Captopril Prevention Project (CAPPP), przeprowadzonemu u ponad 10 tysięcy chorych z nadciśnieniem tętniczym w zakresie wieku od 25 do 66 lat. Wykazały one w sześciolletniej obserwacji mniejszą częstość występowania cukrzycy u chorych otrzymujących kaptopryl, w porównaniu do pacjentów otrzymujących inne leki hipotensyjne, a zwłaszcza diuretyk oraz beta bloker (19).

Dotychczas zakończone duże, wieloośrodkowe badania kliniczne dostarczają dowodów na korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów konwertazy u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą. Potwierdzeniem jest szereg badań włączających duże liczebnie grupy pacjentów, a zwłaszcza zakończone w latach 1998-1999 programy znane pod akronimami UKPDS, ABCD, FACET, HOT czy Syst-Eur. W części z tych badań inhibitory konwertazy były lekiem pierwszego wyboru, w pozostałych lekiem drugiego wyboru dołączanym przy nieskuteczności podstawowego preparatu. Ocena tych badań wskazuje nie tylko na wysoką skuteczność hipotensyjną omawianej grupy leków, ale również działanie nefroprotecyjne, korzystny wpływ na kliniczny przebieg cukrzycy oraz częstość powikłań w układzie sercowo-naczyniowym (19).

Należy podkreślić, że raporty WHO/ISH oraz Brytyjskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 1999 w zaleceniach dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego współistniejącego z cukrzycą opierają się na wynikach badania UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 39). W programie UKPDS, który w dziewięcioletniej obserwacji obejmował łącznie 1148 chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, wykazano między innymi korzystny wpływ inhibitora konwertazy (kaptoprylu) na ryzyko rozwoju powikłań cukrzycy o charakterze mikro – czy makroangio-

patii oraz korzystny wpływ na kliniczny przebieg cukrzycy. Ważnym elementem badania UKPDS było również wykazanie korzystnego wpływu beta blokera (atenololu) na główne punkty końcowe badania (3, 20, 21).

Inhibitory konwertazy można bezpiecznie stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych ze współistniającymi chorobami tętnic obwodowych, a zwłaszcza z miażdżycą zastawową tętnic kończyn dolnych oraz z astmą oskrzelową lub innymi stanami prowadzącymi do skurczu oskrzeli. Należy jednak zaznaczyć, że w dostępnej literaturze istnieją pojedyncze doniesienia o wywoływaniu przez inhibitory konwertazy napadów astmy, co nie stanowi przeciwwskazania do stosowania omawianej grupy leków. Inhibitory konwertazy można stosować również u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z dną moczanową lub podwyższonym stężeniem kwasu moczowego (7).

Dotychczasowe badania kliniczne wskazują na wysoką skuteczność hipotensyjną i dobrą tolerancję inhibitorów konwertazy w terapii nadciśnienia tętniczego w wieku starszym. Dowodów dostarczają zakończone niedawno badania STOP Hypertension-2, które wykazały podobny wpływ inhibitorów konwertazy i antagonistów wapnia na śmiertelność i częstość epizodów w układzie sercowo-naczyniowym, w porównaniu z beta blokerami i diuretykami (22).

Podkreśla się również celowość ich skojarzonego leczenia z małą dawką leku moczopędnego w omawianej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Z punktu widzenia praktycznego jest ważne, że u chorych, zwłaszcza z ciężkim i opornym nadciśnieniem tętniczym w wieku podeszłym i rozległymi zmianami miażdżycowymi w układzie tętniczym, należy ostrożnie podawać inhibitory konwertazy. Wynika to z faktu, że obok zmian w obrębie tętnic szyjnych, wieńcowych czy tętnic kończyn dolnych, może współistnieć obustronne zwężenie tętnic nerkowych, a stosowanie inhibitora konwertazy wywołuje lub nasila niewydolność nerek. Dlatego w tej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się przed włączeniem inhibitora konwertazy przeprowadzenie badań w celu wyłączenia obustronnych zmian w tętnicach nerkowych (17).

Wśród inhibitorów konwertazy o długim czasie działania hipotensyjnego znajduje się ramipryl, któremu w ostatnich latach poświęcono wiele dużych badań klinicznych, niekiedy wykraczających poza terapię nadciśnienia tętniczego (23).

Lek charakteryzuje się wysokim powinowactwem do enzymu konwertującego, co wykazano w warunkach doświadczalnych oraz u lu-

dzi. Ramipryl jest prolekiem, dobrze i szybko wchłaniającym się z przewodu pokarmowego, a następnie przekształcającym się w wątrobie do postaci czynnej, ramiprylatu (24).

Omawiany inhibitor konwertazy posiada ugruntowane miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego, charakteryzując się skutecznością w monoterapii oraz leczeniu skojarzonym jego cięższych postaci.

Niektóre obserwacje, oparte na ocenie ramiprylu w leczeniu łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia, wskazują na jego skuteczność u wysokiego odsetka chorych.

W jednym z dużych, wieloośrodkowych programów, znanym pod akronimem CARE (Clinical Altace Real World Efficacy Study), który włączył ponad 11,100 chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym w zakresie wieku od 18 do 75 lat, ramipryl stosowany jako lek pojedynczy w zakresie dawki od 2,5 do 10 mg na dobę odznaczał się skutecznością hipotensyjną u 86 % pacjentów. W omawianym badaniu obserwowano ponadto dobrą tolerancję i wysoki odsetek powodzenia leczenia u chorych z izolowanym nadciśnieniem tętniczym w wieku podeszłym (25).

Badanie CARE wykazało, że ramipryl jest bardzo dobrze tolerowanym przez chorych inhibitorem konwertazy, nie upośledza sprawności intelektualnej i nie powoduje uczucia zmęczenia oraz senności.

Podobnie jak i w przypadku innych inhibitorów konwertazy, najczęściej spotykanym objawem niepożądanym jest kaszel. W badaniu CARE wystąpił on jednak tylko u 3 % pacjentów (25).

Ramipryl jest inhibitorem konwertazy szeroko stosowanym w terapii nadciśnienia tętniczego, u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą (zwłaszcza powikłaną nefropatią cukrzycową) oraz u chorych po przebytych zawałach serca i cechami niewydolności serca (26).

Do niewątpliwych zalet leku, wykazanych w dotychczasowych badaniach doświadczalnych i klinicznych, należy korzystny wpływ na powikłania narządowe nadciśnienia, a zwłaszcza regresję przerostu serca oraz oddziaływanie na zmiany strukturalne w układzie naczyniowym.

W badaniu znanym pod akronimem HYCAR (Hypertrophie Cardiaque et Ramipril) obserwowano uzyskanie regresji przerostu mięśnia lewej komory w czasie 6-miesięcznego leczenia ramiprylem chorych z nadciśnieniem tętniczym i wyjściowo stwierdzanym przerostem serca (27). Jest interesujące, że wpływ ramiprylu na zmniejszenie masy lewej komory obserwowano również w podgrupie pacjentów otrzymujących ramipryl w dawce nie wpływającej w istotny sposób na wysokość ciśnienia

tętniczego krwi. Sugerować to może działanie niezależne od wpływów hemodynamicznych, a wynikające z hamowania tkankowego układu renina-angiotensyna w obrębie serca (27). Korzystny wpływ ramiprylu na regresję przerostu mięśnia serca został potwierdzony w innych badaniach klinicznych, a zwłaszcza w programie RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) (28, 29).

Zasługują również na uwagę doniesienia wskazujące na znamienne zmniejszenie dyspersji odstępu QT w toku przewlekłego stosowania ramiprylu irbesartanu u chorych z nadciśnieniem pierwotnym i współistniejącym przerostem mięśnia lewej komory. Przypuszcza się, że powyższy efekt inhibitora konwertazy na dyspersję odstępu QT może mieć potencjalny wpływ na zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu w omawianej grupie chorych (30).

Badanie kliniczne znane pod akronimem SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril) wykazało w 5-letniej obserwacji, że podawanie ramiprylu chorym wysokiego ryzyka powyżej 55. roku życia powodowało istotne zmniejszenie grubości błony środkowej i wewnętrznej w obrębie tętnicy szyjnej, co oceniano metodą dopplerowską (31).

Szerokie zastosowanie ramiprylu w terapii nadciśnienia tętniczego wynika również z możliwości jego stosowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z innymi chorobami. Omawiany inhibitor konwertazy charakteryzuje się neutralnością metaboliczną, w związku z czym może być stosowany w leczeniu nadciśnienia współistniejącego z zaburzoną przemianą lipidową i węglowodanową.

Dotychczasowe badania przeprowadzone u chorych z cukrzycą i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym wskazują na korzystne działanie ramiprylu.

Bardzo interesujące są wyniki przedwczesnie zakończonego badania określanego w skrócie jako MICRO-HOPE, będącego fragmentem badania HOPE, do którego włączono ponad 3500 chorych z cukrzycą i więcej niż jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka, ale bez objawów niewydolności serca oraz jawnego białkomoczu. Wykazano w toku blisko 5-letniego leczenia ramiprylem znamienne zmniejszenie ryzyka epizodów w układzie sercowo-naczyniowym oraz powikłań o typie mikroangiopatii, w tym rozwoju jawnej nefropatii u chorych z wyjściowo stwierdzaną mikroalbuminurią (32).

Duże nadzieje należy wiązać ze znajdującym się w toku badaniem znanym pod akronimem DIAB - HYCAR (Hypertrophie Cardiaque et Ramipril chez des Diabetiques), do którego włączono ponad 4900 chorych z cu-

krzącą typu II z i bez nadciśnienia tętniczego. Głównym celem programu jest wykazanie w 3-letniej obserwacji wpływu leczenia małą dawką ramiprylu (1,25 mg) na chorobowość i śmiertelność. Ogłoszenia wyników badania należy spodziewać się w drugiej połowie 2001 roku (33).

Do istotnych z klinicznego punktu widzenia badań należy również program znany w skrócie jako REIN (Ramipril efficacy in Nephropathy), który wykazał korzystny wpływ ramiprylu u chorych z nefropatią o innej etiologii niż cukrzycowa i umiarkowanym białkomoczem. Wyraża się on zwolnieniem tempa utraty filtracji kłębuszkowej oraz zmniejszeniem ryzyka rozwoju niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego (34).

Omawiając badania kliniczne dotyczące ramiprylu należy także wspomnieć o programach znanych pod akronimami AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy study) oraz AIREX (AIRE Extension study), które wykazały znamienne (o 35 %) zmniejszenie ryzyka śmiertelności oraz nagłego zgonu u chorych, u których włączono ramipryl po przebytych zawałach mięśnia serca i klinicznymi objawami niewydolności serca (35, 36).

Bardzo interesujących informacji dostarczył ogłoszony na początku 2000 roku program określany w skrócie jako HOPE, przeprowadzony u ponad 9 tysięcy chorych wysokiego ryzyka i współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą w wieku 55 lat i powyżej. Głównym celem programu było wykazanie wpływu inhibitora konwertazy, ramiprylu, między innymi na częstość epizodów w układzie sercowo-naczyniowym (37). W toku 5 letniej obserwacji w grupie otrzymującej inhibitor konwertazy obserwowano zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz mniejszą częstość występowania zawału serca, udaru mózgowego. Obserwowano również, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, mniejszą częstość rozwoju niewydolności serca, konieczności wykonywania zabiegów rewaskularyzacji wieńcowej oraz epizodów nagłego zatrzymania krążenia. Jak już wspomniano, stwierdzono mniejszą częstość występowania nowych przypadków cukrzycy i zwolnienie tempa powikłań cukrzycy u chorych z już stwierdzoną chorobą (37, 38).

Nie wykazano natomiast wpływu witaminy E, podawanej w dawce 400 IU, na oceniane, przedstawione powyżej punkty końcowe oraz częstość występowania nowotworów (37, 38).

Podsumowując należy podkreślić, że inhibitory konwertazy zajmują trwałe miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego, a prowadzone lub zakończone w ostatnim okresie duże, wieloosrodkowe programy kliniczne dostarczają

wciąż nowych informacji o tej bardzo interesującej grupie leków hipotensyjnych. Szczególne miejsce zajmuje zakończony niedawno program znany pod akronimem HOPE, który po raz pierwszy wykazał bezsporne korzyści wynikające ze stosowania ramiprylu u chorych wysokiego ryzyka z nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Streszczenie

Inhibitory konwertazy angiotensyny są szeroko stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego i zgodnie z najnowszymi zaleceniami WHO/ISH z 1999 roku należą do leków pierwszego rzutu w leczeniu omawianej choroby. Omawianą grupę leków cechuje wysoka skuteczność hipotensyjna i dobra tolerancja przez chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wprowadzenie inhibitorów konwertazy do praktyki klinicznej stworzyło nie tylko nowe możliwości terapii nadciśnienia tętniczego, ale pozwoliło również na poznanie nowych mechanizmów działania tej klasy leków hipotensyjnych. Inhibitory konwertazy charakteryzują się również wysoką skutecznością w leczeniu chorych z niewydolnością serca oraz nadciśnienia tętniczego współistniejącym z cukrzycą, zwłaszcza z nefropatią i białkomoczem. Inhibitory konwertazy wywierają korzystny wpływ na regresję niektórych powikłań narządowych rozwijających się w przebiegu nadciśnienia tętniczego. W ostatnim okresie ogłoszono wyniki nowych badań klinicznych oceniających miejsce inhibitorów konwertaz w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wiele badań dotyczy ramiprylu, co zwłaszcza wykazano w badaniach znanych pod akronimem HOPE.

Summary

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE) are widely available for clinical use and according to the 1999 WHO/ISH Guidelines for the Management of Hypertension are suitable for the initiation and maintenance of antihypertensive therapy. ACE inhibitors are safe and effective in lowering blood pressure. The introduction of ACE inhibitors not only provided a new therapeutic approach in the treatment of hypertension and other diseases, but also led to a better understanding of the diverse physiological functions of ACE. ACE inhibitors are particularly effective in reducing morbidity and mortality in heart failure and in the retarding the progression of renal disease in patients with insulin-dependent diabetes mellitus, especially in the presence of proteinuria. ACE inhibitors have shown beneficial

effects in reversing target-organ damage complications related to hypertension. Recently the results of several prospective, multicenter studies involving different ACE inhibitors has been published, including HOPE Study and other clinical trials related to ramipril.

Adres autora:
Klinika Nadciśnienia Tętniczego
Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42
Warszawa

Piśmiennictwo:

1. Szczepańska-Sadowska E.: Układ renina-angiotensyna. W: Januszewicz W., Sznajderman M., Szczepańska-Sadowska E., Januszewicz A. (red): Nadciśnienie Tętnicze, Medycyna Praktyczna, w druku. 2. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med., 1997, 157, 2413-2446. 3. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens, 1999, 1, 151-183. 4. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze, 2000, 4, supl B, B1-B 34.
5. Adamska-Dyniewska H.: Inhibitory konwertazy angiotensyny. W: Januszewicz W., Sznajderman M., Szczepańska-Sadowska E., Januszewicz A. (red): Nadciśnienie Tętnicze, Medycyna Praktyczna, w druku. 6. Januszewicz A.: Nadciśnienie tętnicze: pytania i odpowiedzi. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2000. 7. Januszewicz A.: Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Medycyna Praktyczna, Kraków, 1997. 8. Kaplan N.M.: Clinical hypertension. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998. 9. Sznajderman M., Januszewicz W., Cybulska I.: Leczenie nadciśnienia tętniczego, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1998
10. Sznajderman M.: Leczenie nadciśnienia tętniczego w świetle obecnych zaleceń. Terapia i Leki, 1998, 24, 113-122. 11. Witkowska M. Patomechanizm powikłań sercowo-naczyniowych w następstwie nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze. 1999, 3, 65-72. 12. Pasierski T., Grodzicki T.: Nadciśnieniowa choroba serca. Medycyna Praktyczna, Kraków, 1999. 13. Wyrzykowski B. Nadciśnienie tętnicze. Patofizjologia i Terapia. Via Medica, Gdańsk, 1999. 14. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A.: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA, 1996, 275, 1507-1513.
15. Thybo N.K., Stephens N., Cooper A. i wsp: Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated hypertension. Hypertension, 1995, 25, 474-481. 16. Safar M.: Tętnice w nadciśnieniu tętniczym. Lippincott Raven Publishers, 1997. 17. Januszewicz A.: Nadciśnienie Tętnicze. Poradnik dla lekarza praktyka. Medycyna Praktyczna, Kraków, 1998. 18. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L.: Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med., 1996, 334, 374-381. 19. Komers R., Anderson S.: Are angiotensin-convertingenzyme inhibitors the best treatment for hypertension in type 2 diabetes ? Cur Opin Nephrol Hypertens, 2000, 9, 173-179.
20. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ, 1998, 17, 713-720. 21. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ, 1998, 3, 703-713. 22. Hansson L., Lindholm L.H., Ekborn T. i wsp: Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet, 1999, 354, 1751-1756. 23. Frampton J.E., Peters D.H.: Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. Drugs, 1995, 49, 440-446. 24. Erman A., Winkler J., Chen-Gal B. i wsp: Inhibition of angiotensin converting enzyme by ramipril in serum and tissue of man. J Hypertens, 1991, 9, 1057-1062.
25. Kaplan N.M. on behalf of the Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators: The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11, 100 patients. Clin Therapeut, 1996, 18, 658-670. 26. Postępowanie w przewlekłej niewydolności serca -aktualne zalecenia (1999). Medycyna Praktyczna, 1999, 7-8, 11-72. 27. Lievre M., Gueret P., Gayet Ch. i wsp: Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. Hypertension, 1995, 25, 92-97. 28. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palu C. i wsp: ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) Study. J Hypertens, 1995, 13, 1325-1334. 29. Roman M.J., Alderman M.H., Pickering T.G. i wsp: Differential effects of angiotensin converting enzyme inhibition and diuretic therapy on reductions in ambulatory blood pressure, left ventricular mass and vascular hypertrophy. Am J Hypertens, 1998, 11, 387-396.
30. Mayet J., Shahi M., McGrath K. i wsp: Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. Hypertension, 1996, 28, 791-796. 31. Lonn E.M., Yusuf S., Doris C.I. i wsp: Study design and baseline characteristics of the Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E: SECURE. Am J Cardiol, 1996, 78, 914-919. 32. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Lancet, 2000, 355, 253-259. 33. Passa Ph., Chatellier G. on behalf of the Diab-Hycar Study Group: The DIAB-HYCAR study. Diabetologia, 1996, 39, 1662-1667. 34. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. i wsp: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Lancet, 1998, 352, 1252-1256.
35. Cleland J.G.F., Erhardt L., Murray G. i wsp: Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE study investigators. Eur Heart J, 1997, 18, 41-51. 36. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G.: Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) study. Lancet, 1997, 349, 1493-1497. 37. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med., 2000, 342, 145-153. 38. Sleight P.: The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). JRAAS, 2000, 1, 18-20.



dr med. W. Nowakowski

Wykształcenie

– najsilniejszy determinant czynników ryzyka w chorobach serca (na przykładzie byłego województwa wrocławskiego i toruńskiego)

Wprowadzenie

W ostatnich latach w literaturze światowej opublikowano wiele prac badających zależność pomiędzy chorobą niedokrwienną serca (ChNS) a czynnikami socjoekonomicznymi (SES). Najczęściej SES był mierzony stopniem edukacji i wykonywaną profesją, w odniesieniu do zachorowalności i śmiertelności z powodu CHNS (1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 20).

W książce pod tytułem „Metaboliczne aspekty choroby niedokrwiennej serca i jej leczenie” pod redakcją Davida J. Hearse’a - dyrektora Programu Badań Sercowo-Naczyniowych Instytutu Rayne i profesora biochemii układu sercowo-naczyniowego Uniwersytetu Londyńskiego – czynniki socjoekonomiczne zostały zaliczone do demograficznych czynników ryzyka powstania choroby niedokrwiennej serca (5). Autor, będący badaczem aspektów biochemicznych choroby niedokrwiennej serca twierdzi, że „jej występowanie może także odzwierciedlać wpływy środowiska, jak na przykład dieta, palenie tytoniu lub niski status socjoekonomiczny”¹.

W 1997 r. John Lynch, George A. Kaplan Salonen R., Salonen J.T. opublikowali pracę wykazującą zależność pomiędzy SES, przy uwzględnieniu wykształcenia i dochodów związanych z wykonywanym zawodem, a progresją zmian miażdżycowych w naczyniach, na modelu tętnic szyjnych łatwo dostępnych dla

powtarzalnej ultrasonografii. Praca ta dowiodła, że mężczyźni o niskim poziomie wykształcenia i związanymi z tym niskimi dochodami mają bardziej zaawansowaną miażdżycę tętnic szyjnych (8). Należy sądzić, że obserwacje te dotyczą również innych tętnic, w tym tętnic wieńcowych.

Wpływ poziomu wykształcenia na stan zdrowia oraz na umieralność stanowił przedmiot badań realizowanych również w Polsce (18, 19). Wyniki tych prac dowodzą istnienia ujemnej korelacji pomiędzy posiadaniem wykształceniem a zachorowalnością i umieralnością z powodu chorób przewlekłych, w tym przede wszystkim choroby niedokrwiennej serca.

Zjawisko występowania gorszych wskaźników stanu zdrowia u osób o niższym poziomie wykształcenia tłumaczy się najczęściej złymi warunkami życia tych ludzi. Niskie wykształcenie idzie na ogół w parze z niewysokimi zarobkami i osoby takie nastawione są głównie na rozwiązywanie problemów dnia codziennego. Niejednokrotnie bywa to walka o przetrwanie, która powoduje, że osobom gorzej wykształconym brakuje czasu i energii na to, aby zadbać o własne zdrowie.

Powszechnie wiadomo, że wyższe wykształcenie z reguły wiąże się z większą świadomością korzyści płynących z zachowań prozdrowotnych (do których należy m.in. niskotłuszczowa i bogata w błonnik dieta, regularna ak-

tywność fizyczna) i zagrożeń wynikających z niewłaściwych postaw względem zdrowia (palenie tytoniu, zwiększona konsumpcja alkoholu, nie korzystanie z badań profilaktycznych).

Cel pracy

Autor podjął się próby oceny zależności pomiędzy statusem socjoekonomicznym, reprezentowanym przez poziom wykształcenia, a częstością zgonów z powodu chorób układu krążenia, w tym głównie choroby niedokrwiennej serca, w latach 90. w populacji województwa wrocławskiego, w porównaniu do sąsiedniego województwa toruńskiego.

Material i metoda

Wskaźniki obrazujące SES oraz wskaźniki zgonów pochodzą z Wojewódzkich Biuletynów Urzędów Statystycznych Wrocławka i Torunia i Roczników Statystycznych Województw GUS 1998 i 1999 oraz Rocznika Statystycznego Rzeczypospolitej Polskiej, GUS 1998.

Mieszkańcy byłych województw wrocławskiego i toruńskiego różnią się pod względem statusu socjoekonomicznego. SES w dużym stopniu jest warunkowany dochodowością związaną z wykonywanym zawodem oraz poziomem wykształcenia. Warunki te są uzależnione od poziomu rozwoju społecznego i ekonomicznego, który jest wyraźnie niższy w regionie byłego województwa wrocławskiego. Świadczą o tym między innymi wartości: PKB (Produkt Krajowy Brutto), poziom stopy bezrobocia, przeciętnego miesięcznego wynagrodzenia, przeciętnej miesięcznej emerytury pracowniczej i rolniczej (tab.1) (14, 15, 16, 21).

Porównując poziom wykształcenia w obu województwach stwierdza się jego zróżnicowa-

nie, z wyraźnie wyższym jego poziomem wśród mieszkańców byłego województwa toruńskiego. Z ostatniego spisu ludności z roku 1995 wynika, że w województwie toruńskim wykształceniem wyższe, policealne i średnie posiadało odpowiednio 5,7%, 2,4%, 49,9% ludności, natomiast w województwie wrocławskim 3,8%, 2,1%, 44,8%. Przeciwnie, w województwie wrocławskim odnotowano przewagę ludności z wykształceniem podstawowym - 41% i niepełnym podstawowym i bez wykształcenia szkolnego – 8,3%, w porównaniu z województwem toruńskim – odpowiednio 37,6% i 4,5%. (ryc. 1) (15).

Dla oceny poziomu wykształcenia określonej społeczności ważnych danych dostarcza wskaźnik skolaryzacji, oddający relację ilości osób uczących się na określonym poziomie kształcenia do ogólnej liczby ludności w tym wieku.

W odniesieniu do uczniów liceów ogólnokształcących, w roku 1990 wskaźnik ten był korzystniejszy w województwie wrocławskim, lecz w roku 1998 był już niższy niż w województwie toruńskim.

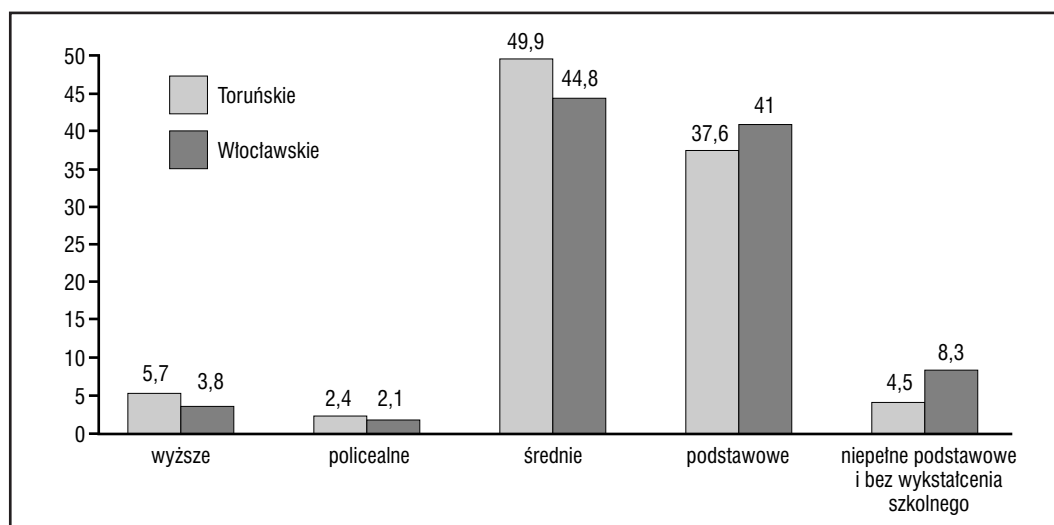
W przypadku uczniów szkół średnich technicznych i zawodowych wskaźnik skolaryzacji był wyższy w województwie toruńskim, zarówno w roku 1994 jak i w 1998 (ryc. 2) (16).

Interesujących danych dostarcza analiza wskaźnika skolaryzacji uczniów szkół policealnych. W tej kategorii w województwie wrocławskim w roku 1998, w porównaniu z rokiem 1994, wyraźnie zmniejszył się dystans do województwa toruńskiego, co jest wynikiem powołania we Wrocławku, ale również w Radziejowie, Rypinie i Ciechocinku kilku nowych szkół policealnych (ryc. 3) (16).

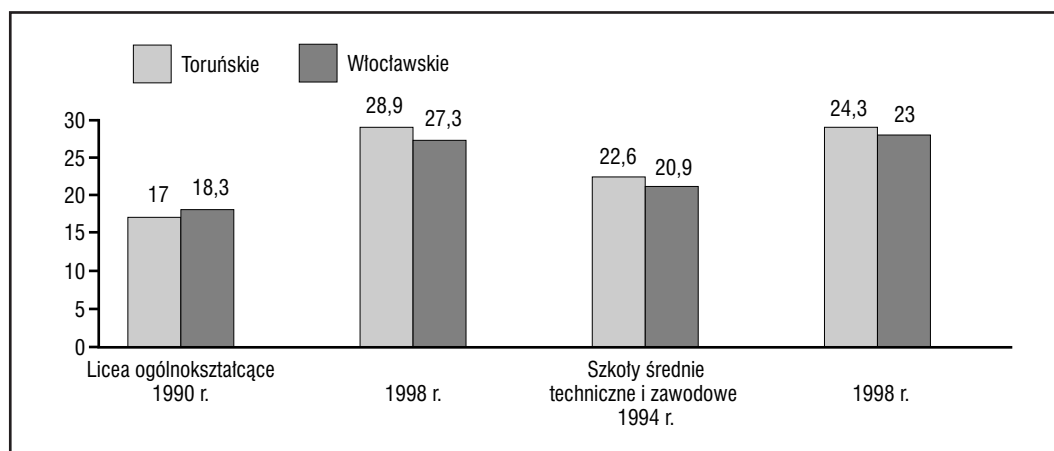
W województwie wrocławskim szczególnie niekorzystny okazał się fakt wysokiej nadumieralności mężczyzn, ale również i kobiet w wieku produkcyjnym (ryc. 4). Było to zgodne ze stwierdzoną przewagą zgonów ludności z niższym poziomem wykształcenia (ryc. 5).

	TORUŃSKIE	WŁOCŁAWSKIE
Przeciętne miesięczne wynagrodzenie (w zł) POLSKA=100 (1067,76 zł)	87,7	82,1
Przeciętna miesięczna emerytura i renta pracownicza POLSKA=100 (643,18 zł)	88,1	83,9
Przeciętna miesięczna emerytura i renta rolnicza POLSKA=100 (443,94 zł)	101,4	95,7
PKB na 1 mieszkańca (w tys. zł)	10,49	89,66
Samochody osobowe zarejestrowane na 1000 ludności	217	179
Stopa bezrobocia (w %)	14,8	18,2

Tab.1 Dane dotyczące warunków społecznych i ekonomicznych województwa wrocławskiego i toruńskiego (na dzień 31 XII 1997 r.)



Ryc. 1 Wykształcenie – 1995 r. w wieku 15 lat i więcej – ogółem (w %)
 źródło: Rocznik statystyczny województw 1996

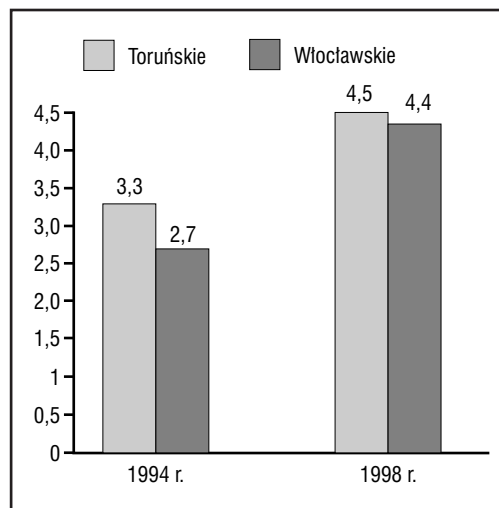


Ryc. 2 Współczynnik skolaryzacji uczniów szkół średnich w % (relacja liczby osób uczących się na danym poziomie kształcenia do liczby ludności w wieku 15 – 18 lat), źródło: Rocznik statystyczny województw 1999

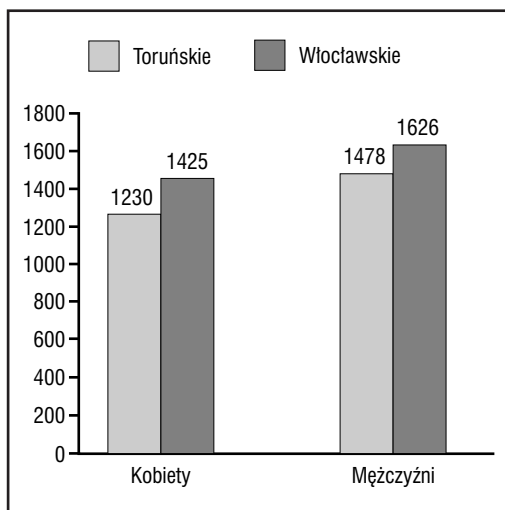
W większości, bo w ponad 50%, zgony te były wynikiem chorób układu krążenia (12, 13).

W roku 1997 wśród zgonów osób w wieku produkcyjnym (40 – 59 lat) w województwie włocławskim – odnotowano 54,5% mężczyzn i 60,4% kobiet z wykształceniem podstawowym i niepełnym podstawowym, 30,5% mężczyzn i 18,4% kobiet z wykształceniem zasadniczym zawodowym, 11,4% mężczyzn i 19,2% z wykształceniem średnim i policealnym i tylko 3,5% mężczyzn i 2,4% kobiet z wykształceniem wyższym (ryc. 5) (17).

Od początku lat 90. umieralność ogólna, a szczególnie mężczyzn, była wysoka w byłym województwie włocławskim. W ponad 50% była ona spowodowana chorobami układu krążenia, w tym w większości chorobą niedokrwienią serca.



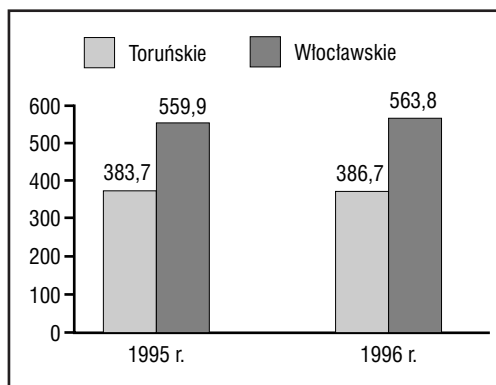
Ryc. 3 Współczynnik skolaryzacji uczniów szkół policealnych (w %) (relacja liczby osób uczących się na danym poziomie kształcenia do liczby ludności w wieku 19 – 24 lat), źródło: Rocznik statystyczny województw 1999



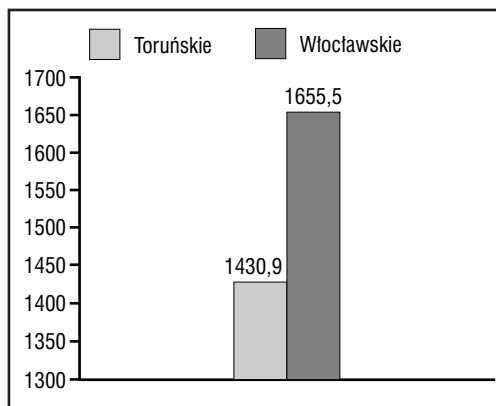
Ryc. 4 Zgony w wieku 35 – 54 lat (1997 r.), (na 100 tys. ludności danej grupy wiekowej)

W 1995 roku w porównaniu z rokiem 1994 w skali kraju odnotowano zmniejszenie liczny zgonów kardiologicznych o 2%; nie dotyczyło to jednak województwa włocławskiego, w którym utrzymywał się trend wzrostu wynoszący również ok. 2%. W 1996 roku wskaźniki umieralności z powodu chorób układu krążenia, wśród których przeważała choroba niedokrwienna serca, były podobne do roku 1995 (ryc. 6) (10).

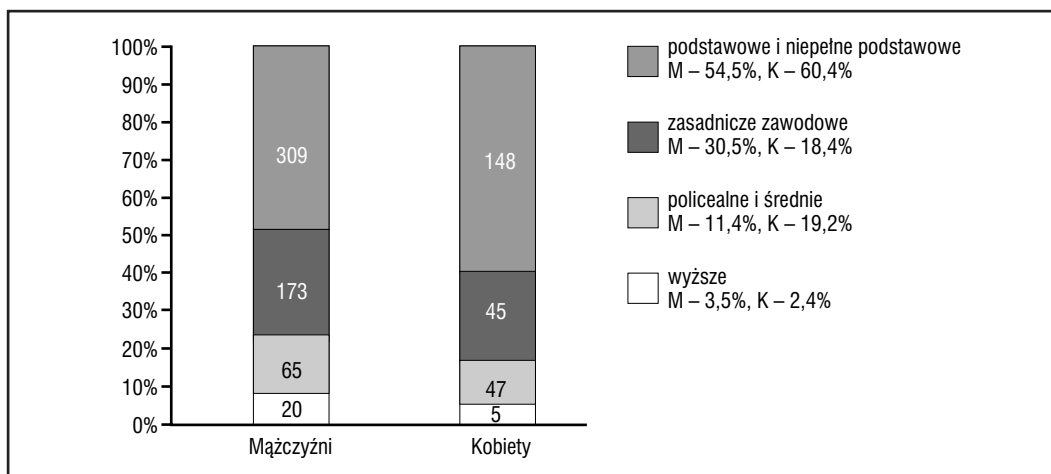
Jeszcze większe zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi regionami odnotowano analizując umieralność mężczyzn w miastach



Ryc. 6 Zgony z powodu chorób układu krążenia w roku 1995 i 1996. (wsp. na 100 tys. ludności)



Ryc. 7 Umieralność mężczyzn w roku 1995 w miastach (wsk. na 100 tys. ludności) (w woj. włocławskim wskaźnik najwyższy w kraju)



Ryc. 5 Województwo włocławskie – 1997 r. Zgony wg wieku (40 – 59 lat) i wykształcenia

(w ponad 50% z przyczyn kardiologicznych). W roku 1995 w województwie włocławskim była ona znacznie wyższa niż w toruńskim i jednocześnie najwyższa w skali kraju. (ryc. 7) (10, 15).

W roku 1996 w województwie włocławskim wskaźnik zgonów z powodu chorób układu krążenia przewyższał wskaźnik ogólnopolski

o 10%, natomiast w województwie toruńskim był niższy o ok. 20% (ryc. 8) (10, 13).

Podobna sytuacja miała miejsce w roku 1998, z tym, że różnice wskaźników zgonów z przyczyn kardiologicznych, głównie choroby niedokrwiennej serca, pomiędzy województwami toruńskim i włocławskim – wyraźnie się powiększyły (ryc. 9) (13).

Podsumowanie

Wykształcenie oraz dochodowość w największym stopniu determinują poziom statusu socjoekonomicznego. Wyraźnie różnił się on w latach 90. w sąsiadujących ze sobą województwach toruńskim i wrocławskim. Ludność województwa toruńskiego była znacznie lepiej wykształcona. Wyrażało się to wyższą niż we województwie wrocławskim liczbą osób z wyższym i średnim wykształceniem oraz korzystniejszym wskaźnikiem skolaryzacji, przede wszystkim uczniów szkół średnich.

Analiza zgonów z przyczyn kardiologicznych, w tym w większości z powodu choroby niedokrwiennej serca, w obu województwach, wykazała zbieżność z poziomem ogólnego wykształcenia ich mieszkańców. Umieralność mężczyzn jak i kobiet w województwie wrocławskim była wyraźnie wyższa. Szczególnie niekorzystny okazał się fakt wysokiej nadumieralności mężczyzn, ale również i kobiet w wieku produkcyjnym. Było to zgodne ze stwierdzoną przewagą zgonów ludności z niższym poziomem wykształcenia.

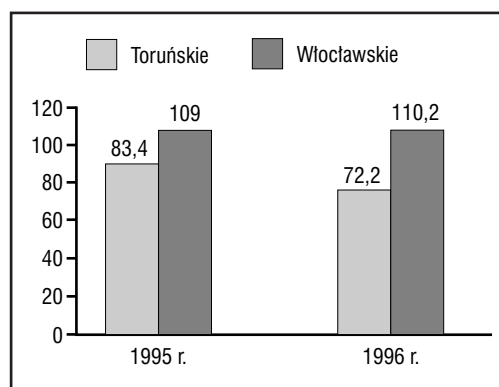
Streszczenie

Wpływ poziomu wykształcenia na stan zdrowia oraz na umieralność stanowił przedmiot licznych realizowanych badań, których wyniki przemawiają za istnieniem ujemnej korelacji między posiadanym wykształceniem a zachorowalnością i umieralnością z powodu chorób przewlekłych, w tym przede wszystkim chorób układu krążenia.

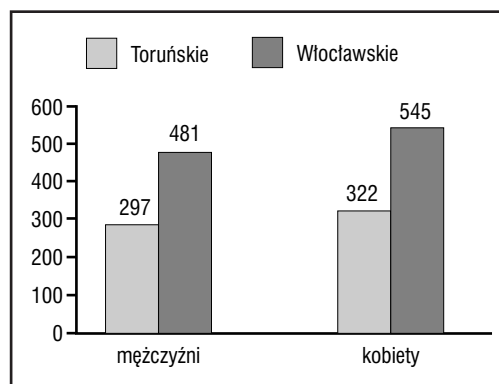
Celem pracy była próba oceny zależności pomiędzy statusem socjoekonomicznym reprezentowanym przez poziom wykształcenia a częstością zgonów z powodu chorób układu krążenia, w tym głównie choroby niedokrwiennej serca, w latach 90. w populacji województwa wrocławskiego w porównaniu do sąsiedniego województwa toruńskiego.

Ludność województwa toruńskiego była wyraźnie lepiej wykształcona. Wyrażało się to wyższą niż we województwie wrocławskim liczbą osób z wyższym i średnim wykształceniem oraz korzystniejszym wskaźnikiem skolaryzacji, przede wszystkim uczniów szkół średnich.

Analiza zgonów z przyczyn kardiologicznych w obu województwach wykazała wyraźną zbieżność z poziomem ogólnego wykształcenia ich mieszkańców. Umieralność mężczyzn jak i kobiet w województwie wrocławskim była wyraźnie wyższa. Szczególnie niekorzystny okazał się fakt wysokiej nadumieralności mężczyzn, ale również i kobiet w wieku produkcyjnym. Było to zgodne ze stwierdzoną przewagą



Ryc.8 Zgony z powodu chorób układu krążenia w roku 1996 (wsp. na 100 tys. ludności w porównaniu z poziomem ogólnopolskim – Polska=100)



Ryc.9 Zgony z powodu chorób układu krążenia w 1998 r., mężczyźni i kobiety (na 100 000 ludności)

zgonów ludności z niższym poziomem wykształcenia.

Powszechnie wiadomo, że wyższy poziom wykształcenia z reguły wiąże się z większą świadomością korzyści płynących z prozdrowotnych zachowań.

Summary

The influence of the level of education on both health and mortality rate, was the main problem to be analysed by numerous scientific investigations. The results of those show the tendency to negative correlation between somebody's level of education and both falling ill and mortality rate caused by chronic diseases - first of all circulatory system diseases.

The main aim of the investigation was the attempt to evaluate the relationship between socioeconomic status represented by level of education and the frequency of deaths in caused by circulatory system diseases, in this mostly ischaemic heart disease, in 1990s among the population of wrocławskie province in comparison with neighbouring toruńskie province. Inhabitants of toruńskie province were

significantly better educated. There were more people with secondary and college or university education in comparison with wrocławskie province. The scholarisation index, especially for secondary learners was also higher in toruńskie province.

The analysis of deaths caused by cardiologic diseases in both provinces revealed significant convergence with the level of education. The mortality rate for both men and women was distinctly higher for the inhabitants of wrocławskie province. The high level of mortality rate especially for men but also for women and production age was especially unfavourable. The results seem to confirm the domination of deaths of people with lower level of education.

It is common knowledge that higher level of education usually involves higher awareness of advantages and benefits that one may achieve by healthy behaviour.

^{1/} zob. „Metaboliczne aspekty choroby niedokrwiennej serca i jej leczenie” red. David J. Hearse, Via Medica, 1998, s.8

Adres autora:

*Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Społecznej
Wyższej Szkoły Humanistyczno-Ekonomicznej
Plac Wolności 15
87–800 Włocławek*

Piśmiennictwo:

1. Chandola T.: Social inequality in coronary heart disease: a comparison of occupational classifications. Soc. Sci. Med., 1998. Vol.47,Co.4,525–533.
2. Favalaro R.G. Choroby serca – Uwarunkowania społeczne, Kardiologia Polska, 1998, 49, 277. 3. Gonzalez M.A, Artalejo F.R, Calero J.R.: Relationship between socioeconomic status and ischaemic heart disease in cohort and case–control studies, International Journal of Epidemiology, 1998, 27, 350–358. 4. Hallqvist, J., Lundberg M., Diderichsen F., Ahlbom A.: Socioeconomic differences in risk of myocardial infarction 1971–1994 in Sweden: time trends, relative risks and population attributable risks. International Journal of Epidemiology 1998, 27, 410–415.
5. Hearse D.J.: Metaboliczne aspekty choroby niedokrwiennej serca, Via Medica, 1998, 8. 6. Kaplan G.A, Keil JE: Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. Circulation 1993, 88, 1973–97. 7. Lantz P.M., House J.S., Lepkowski J.M., Williams D.R., Mero R.P., Chen J.: Socioeconomic factors, health behaviors and mortality, JAMA, 21, 1998. 8. Lynch J., Kaplan G.A., Salonen R., Salonen J.T.: Socioeconomic status and progression of carotid atherosclerosis, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, vol.17, 3, 1997. 9. Luoto R., Pr%ital% J., Uutela A., Tuomilehto J.: Cardiovascular risks and socioeconomic status; differences between men and women in Finland, Journal of Epidemiology and Community Health, 48, 1994.
10. Nowakowski W, Nowakowska I.: Raport o sytuacji epidemiologicznej w zakresie chorób układu krążenia w województwie wrocławskim w latach 1990 – 1996, monografia, WSHE 1997. 11. Pekkanen J., Tuomilehto J., Uutela A., Vartiainen E., Nissinen A.: Social class, health behaviour and mortality among men and women in eastern Finland, BMJ, vol. 311, 1995. 12. Podstawowe dane o województwach Regionu Kujawsko–Pomorskiego za 1997 r. 13. Podstawowe dane Wojewódzkiego Ośrodka Organizacji i Ekonomiki Ochrony Zdrowia w Bydgoszczy i we Włocławku 1998. 14. Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 1998
15. Rocznik Statystyczny Województw 1998. 16. Rocznik Statystyczny Województw 1999. 17. Sytuacja demograficzna w województwie wrocławskim w 1997r. Urząd Statystyczny, Włocławek 1997. 18. Wągrowka H., Zależność między stopniem zagrożenia chorobą niedokrwinną serca a poziomem wykształcenia i charakterem wykonywanej pracy w populacji mężczyzn z warszawskich zakładów pracy. Cz. I. Ocena związku między poziomem wykształcenia a analizowanymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, Kardiologia Polska, Supl. 1, 1989. 19. Wągrowka H., Kupść W., Piotrowski W., Związek czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca z poziomem wykształcenia i zajmowanym stanowiskiem w badaniu Pol–Monica Warszawa. Cz. I. Ocena związku między poziomem czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca a stopniem wykształcenia, Zdrowie Publiczne, 7, 1991.
20. Winkleby M.A., Kraemer H., Ahn D.k., Varady A.N.: Ethnic and socioeconomic differences in cardiovascular disease risk factors, JAMA 4, 1998.
21. Wojewódzkie Biuletyny Statystyczne 1998 (woj. toruńskie, woj. wrocławskie).



dr med. K. Mazurek

Założenia programowe promocji zdrowia i profilaktyki chorób układu krążenia wojskowego personelu lotniczego

Choroby układu krążenia stanowią główny problem zdrowotny w krajach uprzemysłowionych i mają coraz większe znaczenie w krajach rozwijających się. Badania dużych populacji w ciągu ostatnich lat wyraźnie wykazały, że choroby układu krążenia mają swoje przyczyny w niewłaściwym stylu życia oraz w czynnikach środowiskowych. Takie czynniki jak niewłaściwe odżywianie się, palenie tytoniu, brak aktywności ruchowej, nadmierne spożywanie alkoholu i stres należą do najważniejszych czynników zagrożenia. Wiemy, że głównym pytaniem w zapobieganiu chorobom krążenia jest nie co powinno być zrobione, ale jak powinno być zrobione (13).

Podczas gdy występowanie choroby niedokrwiennej serca (ChNS) w krajach Zachodniej Europy, USA i Australii zmniejsza się, to istotnie rośnie w Centralnej i Wschodniej Europie a także zwiększa się w Azji i Afryce; stąd na całym świecie potrzeba skutecznych strategii profilaktyki ChNS (1). W ostatnim dziesięcioleciu nastąpił istotny postęp w strategiach prewencji ChNS, zarówno na poziomie populacji jak i oddziaływania na pojedynczego pacjenta. W tym czasie stały się dostępne wyniki dużych badań dotyczących terapii obniżającej stężenie lipidów w surowicy u pacjentów z ChNS i z innymi postaciami miażdżycy tętnic (3). Ponadto dane z długoterminowych badań epidemiologicznych doprowadziły do sformułowania koncepcji tzw. całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Przyjęto, że czynniki ryzyka oddziałują na organizm przede wszystkim wielo-

funkcyjnie, wykazując wzajemne interakcje, a nie jako suma oddziaływania pojedynczych czynników (17).

Jedno z największych badań epidemiologicznych prospektywnych na świecie, Framingham Heart Study, stało się podstawą oceny rozpowszechnienia czynników ryzyka wśród osób zdrowych i z chorobą wieńcową oraz częstości incydentów wieńcowych w zależności od poziomu głównych czynników ryzyka. W oparciu o poziom czynników ryzyka opracowano algorytm przewidywania ryzyka nagłych incydentów wieńcowych i udarów mózgu (16).

The Munster Heart Study (PROCAM), rozpoczęte w 1978 roku i realizowane w Niemczech, obejmowało około 30 tysięcy osób. W oparciu o wyniki tego badania opracowano matematyczny algorytm przewidywania jednorocznego ryzyka incydentu wieńcowego i mózgowego (1).

W Polsce realizowane są badania epidemiologiczne, na podstawie których opracowano krajowe rekomendacje postępowania profilaktycznego.

Badanie Pol-MONICA Warszawa, prowadzone w latach 1984–1993, obejmowało ocenę 10-letnich trendów umieralności z powodu chorób układu krążenia, zachorowalności na ChNS, zawał serca, oraz ocenę poziomu i trendów klasycznych czynników ryzyka miażdżycy (14). Polskie Towarzystwo Kardiologiczne opracowało Standardy Postępowania w Chorobach Układu Krążenia (11) a także Kartę Ryzyka Choroby Niedokrwiennej Serca (12).

Program CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention) (15) stanowi przykład modelowego podejścia do zadań promocji zdrowia i prewencji chorób. CINDI jest wielodyscyplinarnym programem Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), realizowanym w Polsce od 1992 roku.

Program CORO to program diagnostyczno-profilaktyczny chorób układu sercowo-naczyniowego żołnierzy zawodowych Wojska Polskiego. Program obejmuje pełną diagnostykę nieinwazyjną i inwazyjną zmierzającą do wczesnego rozpoznania ChNS i innych chorób układu krążenia. Zawiera także schematy postępowania profilaktycznego i leczniczego stosowane w zależności od stopnia ryzyka wieńcowego.

Zdrowie jako szczególne dobro pilota wojskowego

Dbłość o zdrowie należy do potrzeb podstawowych personelu latającego, zwłaszcza pilotów. Działania promocyjne i profilaktyczne, zwłaszcza zapobieganie schorzeniom układu sercowo-naczyniowego dają realną szansę bezpieczniejszego latania.

W Wielkiej Brytanii w okresie 1956–1995 nagle choroby lotników podczas pilotowania samolotu spowodowały 1,5% katastrof lotniczych. Najczęstszym powodem wypadków lotniczych w lotnictwie cywilnym były nagle zdarzenia kardiologiczne (2).

10-letnia analiza wypadków lotniczych w Siłach Powietrznych Stanów Zjednoczonych (1978–87) wykazała 23 zdarzenia podczas lotu spowodowane przyczynami medycznymi. W tej liczbie odnotowano 3 zawały serca, jeden napad migotania przedsionków i jedną ostrą niedyspozycję spowodowaną bólem w klatce piersiowej. W jednej katastrofie spowodowanej zawałem serca zginął pilot (10).

W Siłach Powietrznych Izraela w okresie 10 lat zdarzyło się 11 wypadków z przyczyn medycznych. Ostre incydenty zdrowotne zakończone zgonem wynosiły około 0,5/1000 pilotów/1000 godzin lotu; natomiast incydenty spowodowane chorobą niedokrwinną serca były nie częstsze niż 0,01/1000 pilotów/1000 godzin.

Badania autopsyjne pilotów wojskowych i cywilnych, którzy zmarli nagle z różnych przyczyn wykazały, że częstość miażdżycy w tętnicach wieńcowych była u nich podobna jak w grupie kontrolnej osób z ogólnej populacji. Stąd należy przyjąć z dużym prawdopodobieństwem, że niejawna klinicznie miażdżycza tętnic występuje u czynnych zawodowo pilotów wojskowych. Intensywna aktywność zawodowa, w tym wpływ przeciążeń, które mogą

prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego, w przypadkach miażdżycy tętnic wieńcowych prawdopodobnie zwiększa ryzyko nagłej śmierci. Natomiast fakt, że nagle zdarzenia kardiologiczne u pilotów wojskowych (w okresie ich aktywności zawodowej) są rzadsze w stosunku do ogólnej populacji, próbuje się tłumaczyć selekcją zdrowotną, wyższym stanem socjalno-ekonomicznym, wyższym poziomem edukacji i lepszą kondycją fizyczną (4).

Jedyny udokumentowany przypadek zgonu sercowego polskiego pilota podczas wykonywania lotu, miał miejsce w październiku 1999. Na pokładzie śmigłowca zmarł nagle 40-letni pilot wojskowy. Przyczyną śmierci był zawał serca (9).

Celem prewencji pierwotnej chorób o etiologii miażdżycowej jest zmniejszenie zagrożenia poważnymi incydentami wieńcowymi i powikłaniami miażdżycy, a tym samym zwiększenie bezpieczeństwa wykonywania zawodu pilota i wydłużenie efektywnego okresu pracy zawodowej.

W pierwszym roku funkcjonowania programu profilaktyki zdrowia (1996 r.) wykonano badania epidemiologiczne celem określenia głównych przyczyn niezdolności do służby w powietrzu oraz rozpowszechnienia głównych czynników ryzyka ChNS wśród personelu lotniczego. Wykazano, że 70% przyczyn niezdolności zawodowej wojskowego personelu lotniczego w okresie 1992–98 było związanych z trzema grupami schorzeń: chorobami układu krążenia 35%, nerwicami i zaburzeniami psychologicznymi 20% i chorobami kręgosłupa 15%.

Ponadto stwierdzono, że przyczyny te korespondują z częstością występowania czynników ryzyka miażdżycy, zagrożeniami zdrowia związanymi ze stylem życia, warunkami pracy zawodowej a także procesem starzenia się. Poziom czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u pilotów wojskowych okazał się wysoki i zbliżony do ogólnej populacji polskiej.

Na podstawie wyników badań okresowych pilotów, prowadzonych w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej (WIML) w roku 1996, wykonano analizę: stężenia cholesterolu ogólnego (TC) w surowicy oraz wskaźnika masy ciała (BMI) u 200 pilotów cywilnych (PC) i 200 pilotów wojskowych (PW), podzielonych na 4 podgrupy wiekowe (20–29, 30–39, 40–49 i 50–59 lat). Hipercholesterolemię stwierdzono u 69% PC i 76% PW. U większości badanych (37% PC i 39% PW) z hipercholesterolemią stężenie TC mieściło się pomiędzy 200 a 250 mg/dl. Hipercholesterolemię od 251 do 299 mg/dl stwierdzono u 24% PC i 31% PW, a hipercholesterolemię ≥ 300 mg/dl odpowied-

nio u 6% i 8% badanych. Stężenie TC wykazywało dodatnią zależność od badanych.

Prawidłową średnią wielkość BMI stwierdzono tylko w najmłodszej grupie wiekowej. W kolejnych grupach wiekowych średnia wielkość BMI wynosiła: 26,1, 25,5 i 27,9 kg/m² (8).

W okresie dziesięciolecia 1989–98, na ogólną liczbę 255 członków personelu lotniczego niezdolnych do zawodu z przyczyn zdrowotnych, choroby układu krążenia były bezpośrednią przyczyną niezdolności u 82 osób (32%), w tym:

- u 42 osób była to choroba wieńcowa; w 11 przypadkach pod postacią zawału serca,
- u 30 osób nadciśnienie tętnicze; w tym u 20 jako bezpośrednia przyczyna niezdolności do zawodu,
- u pozostałych 19 osób: w 9 przypadkach zaburzenia rytmu serca, u 6 wypadanie płatków zastawki dwudzielnej, u 1 wada serca aortalna, u 1 zapalenie mięśnia sercowego, u 1 niewydolność krążenia podstawno-mózgowego, u 1 miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych.

Spośród niezdolnych do zawodu z przyczyn zdrowotnych 170 osób (66%) straciło licencję w pięcioleciu 1989–93, w tym 51 osób z przyczyn kardiologicznych (30%), natomiast w ostatnich 5 latach uznano za niezdolnych 85 osób, w tym 31 z przyczyn kardiologicznych (35%).

Na podstawie wykonanych badań i analiz ustalono priorytetowe kierunki działań profilaktycznych.

Priorytetem dla działań profilaktycznych w zakresie chorób układu krążenia pozostają osoby z grupy wysokiego ryzyka, ze względu na bezpieczeństwo latania. Należy podkreślić, że osoby bardzo młode, rozpoczynające pracę zawodową, które aktualnie nie są obciążone czynnikami ryzyka miażdżycy, powinny być włączone w działalność promocji zdrowia, gdyż u nich właśnie zmiany w stylu życia mogą spowodować największe korzyści zdrowotne. Główny nacisk powinien być położony na edukację, propagowanie zdrowego stylu życia oraz działania zmierzające do przekształceń środowiska pracy sprzyjającego zdrowemu stylowi życia.

W oparciu o istniejące struktury organizacyjne służby zdrowia w wojskach lotniczych opracowano założenia programowe promocji zdrowia i profilaktyki najczęstszych chorób personelu lotniczego. Działania profilaktyczne oparto na trzech poziomach organizacyjnych służby zdrowia: centralnym – WIML, pośrednim – Wojskowe Ośrodki Szkoleniowo Kondycyjne (WOSzK-i) w Zakopanem i Mrągowie i podstawowym miejscu pracy pilota, tj. jednostce lotniczej.

Na bazie istniejących gabinetów specjalistycznych i pracowni WIML powołano Sekcję Promocji Zdrowia i Profilaktyki Pierwotnej (SPZPP).

W skład SPZPP wchodzi pracownicy: diagnostyki układu krążenia, psychologiczna i urologiczna oraz grupa robocza profilaktyki chorób kręgosłupa. Na użytek programu profilaktyki wykonano w SPZPP elektroniczną bazę danych medycznych.

Główne zadania SPZPP to: badania epidemiologiczne personelu lotniczego, doskonalenie i wdrażanie modelu profilaktyki zdrowotnej, działalność oświatowa w zakresie zachowań prozdrowotnych, szkolenie lekarzy lotniczych w zakresie prewencji pierwotnej, badania nad efektywnością wdrożonego modelu profilaktyki.

Badania programowe są realizowane podczas rutynowych badań okresowych personelu latającego. Na ich podstawie podejmowane są wstępne działania profilaktyczne:

- a) indywidualne rozmowy z członkami personelu lotniczego, informacja o stanie zdrowia i porady lekarskie,
- b) zalecenia profilaktyczne dotyczące stylu życia, diety, treningu fizycznego, ewentualnego stosowania leków oraz informacja o konieczności badania kontrolnego (okolicznościowego).

Programy profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego realizowane w WIML

Program diagnostyczno – profilaktyczny CHOS (nazwę utworzono od słów: cholesterol, hipertension, overweight, smoking), obejmuje cały personel lotniczy wojskowy i cywilny badany w WIML.

Podczas rutynowych badań lotniczo - lekarskich wykonuje się pomiary i rejestruje następujące wskaźniki: a) wywiad: rodzinne obciążenie chorobami układu krążenia, palenie papierosów, b) wskaźniki antropometryczne: waga, wzrost, wskaźnik masy ciała (BMI), grubość fałdów skórnych, stosunek obwodu bioder do brzucha (WHR), c) wskaźniki biochemiczne: cholesterol ogólny (TC), glukoza, kreatynina, d) ciśnienie tętnicze krwi. Rozszerzenie zakresu diagnostycznego dotyczy osób ze zwiększonym ryzykiem kardiologicznym i wynika ze wskazań lekarskich.

Osoby ze stężeniem TC \geq 240 mg% mają oznaczone dodatkowo stężenia: triglicerydów (TG), HDL-cholesterolu (HDL-cho), LDL-cholesterolu (LDL-cho). Rozszerzona diagnostyka kardiologiczna może obejmować ponadto: echokardiogram 2DD, test wysiłkowy elektrokardiograficzny na bieżni, 24-godzinne

monitorowanie elektrokardiogramu i ciśnienia tętniczego, wskaźniki spirometryczne.

Postępowanie profilaktyczne jest prowadzone według Rekomendacji PTK (11, 12).

Drugim programem kardiologicznym realizowanym w WIML jest program diagnostyczno-profilaktyczny chorób układu sercowo-naczyniowego żołnierzy zawodowych Wojska Polskiego „CORO”.

W okresie 1996-1998 w programie uczestniczyło 272 pilotów samolotów naddźwiękowych (8).

Wstępna ocena wyników programu promocji i profilaktyki w Siłach Powietrznych

W oparciu o realizowane programy promocyjno-profilaktyczne wykonano ocenę poziomu czynników ryzyka oraz wstępnych rezultatów stosowania postępowania profilaktycznego u pilotów.

Piloci ze stwierdzonym stężeniem TC >250 mg/ml (>6,3mmol/l) i/lub innymi czynnikami ryzyka, takimi jak obciążający wywiad rodzinny, nadwaga, palenie papierosów, otrzymywali zalecenia profilaktyczne dotyczące stylu życia. Dietę hipolipemiczną zalecano zgodnie z wytycznymi Instytutu Żywności i Żywności w Warszawie (11). Działania oświatowe, przestrzeganie diety oraz trening fizyczny organizowano pod kontrolą lekarzy oraz instruktorów wychowania fizycznego w miejscu pracy oraz w trakcie pobytu w Wojskowych Ośrodkach Szkoleniowo-Kondycyjnych. Badania kontrolne wykonywano po 3, 6 i 12 miesiącach stosowania nefarmakologicznych metod profilaktyki. W przypadku pożądanego rezultatów przedłużano dotychczasowe zalecenia profilaktyczne, a kolejne badania kontrolne przeprowadzano w odstępach 1 roku. Jako kryterium leczenia farmakologicznego hiperlipidemii przyjęto stężenie TC \geq 300 mg/dl i brak pożądanego efektu, tj. obniżenia tego stężenia po 3 miesięcznym postępowaniu nefarmakologicznym o co najmniej 10%, zwłaszcza przy współistnieniu innych czynników ryzyka.

Zalecenia obejmujące dietę i zmianę stylu życia zastosowano u 170 pilotów wojskowych. U 121 osób (71%) uzyskano po 3 miesiącach zadawalający rezultat w zakresie obniżenia poziomu lipidów i utrzymano nadal postępowanie nefarmakologiczne. U 49 osób (29%) włączono leczenie farmakologiczne. W tej grupie u 34 osób zastosowano simvastatin (10 mg/dobę), natomiast u 15 fenofibrat mikronizowany (200 mg/dobę). Terapia farmakologiczna u wszystkich pilotów była dobrze tolerowana, nie obserwowano objawów niepożądanych.

W grupie osób leczonych nefarmakologicznie średnie stężenie TC obniżyło się odpo-

wiednio po 3, 6 i 12 miesiącach o 12,3%, 10,9% i 4,8%, w stosunku do wielkości wyjściowych. W tym samym czasie stężenie triglicerydów zmniejszyło się o: 26%, 21,7% i 18%. W grupie leczonej farmakologicznie uzyskano redukcję stężenia TC i TG, odpowiednio po 3 i 6 miesiącach o: 5,2% i 23,3% oraz 15,7% i 28,9% (8).

Kolejną pracą była ocena wpływu diety niskocholesterolowej oraz ukierunkowanego treningu fizycznego na profil lipidowy oraz masę ciała pilotów wojskowych z hiperlipidemią i/lub nadwagą podczas 3-tygodniowego turnusu w Wojskowym Ośrodku Szkoleniowo-Kondycyjnym w Zakopanem.

Piloci z TC powyżej 200 mg/dl (5,2 mmol/l) lub z nadwagą (BMI powyżej 25 kg/m²) zostali objęci nefarmakologicznym programem leczniczym, na który składały się: dieta niskocholesterolowa oraz codzienne intensywne zajęcia z wychowania fizycznego. Dieta oparta była na zaleceniach Instytutu Żywności i Żywności.

Program zajęć z wychowania fizycznego, prowadzony przez instruktorów wychowania fizycznego, obejmował codzienny 3-4 godzinny trening wytrzymałościowy (pływanie, narciarstwo alpejskie i biegowe, wyprawy górskie piesze i rowerowe) oraz ćwiczenia fizyczne w postaci 30-minutowej gimnastyki ogólnousprawniającej. Program zajęć z wychowania fizycznego był zróżnicowany dla poszczególnych podgrup wiekowych.

W analizowanej grupie 87 osób wskaźnik BMI był prawidłowy tylko w najmłodszej grupie wiekowej, u pozostałych wskazując na nadwagę. Najkorzystniejszy profil lipidowy w badaniu wstępnym mieli piloci najmłodsi, najmniej pożądanymi piloci najstarsi.

Po zastosowaniu leczenia dietą i wysiłkiem fizycznym, w okresie 21 dni, uzyskano korzystne zmiany średnich wartości większości analizowanych parametrów, dla całej grupy badanych. Odnotowano zmniejszenie TC, LDL-chol, TC/HDL, TG oraz wzrost stężenia HDL-chol we wszystkich grupach wiekowych. Zmiany te nie były istotne statystycznie.

Średnia wielkość wskaźnika BMI nie zmieniła się dla całej grupy badanych. U części badanych odnotowano niewielki wzrost BMI. Natomiast u osób z największym wyjściowym BMI stwierdzono jego zmniejszenie.

Nasze rezultaty zdają się sugerować, że znaczne rezerwy tkwią w racjonalnym treningu fizycznym. Nieznaczny wzrost wskaźnika BMI, odnotowany u części osób w badaniu kontrolnym, sugeruje, że obciążenie wysiłkiem fizycznym nie stanowiło dostatecznego czynnika wydatkowania energii i obniżenia BMI dla wszystkich uczestników turnusu (7).

Kolejnym etapem założeń programowych promocji i profilaktyki było zintensyfikowanie aktywności profilaktycznej w jednostkach lotniczych. Na tym etapie realizacji wdrożono program promocji i prewencji do wybranych jednostek lotniczych, a następnie zaplanowano ocenę wyników programu w tych jednostkach.

Badając efektywność opracowanego modelu profilaktyki zdrowotnej stwierdzono, że porównywanie wybranych wskaźników zdrowia poszczególnych osób i grup badanych stwarzało istotne trudności w przewidywaniu prawdopodobieństwa rozwoju choroby wieńcowej lub nagłych incydentów sercowo-naczyniowych.

Stwierdzono, że obliczanie ilościowe (punktowe lub odsetkowe) całkowitego ryzyka wieńcowego na podstawie opracowanych wzorów matematycznych, uwzględniających główne czynniki ryzyka, może być bardziej dokładnym i wiarygodnym sposobem prognozowania a także oceny efektów prowadzonej promocji i profilaktyki zdrowia (5, 6).

Opierając się na powyższych danych z literatury zaplanowano oszacowanie ryzyka wieńcowego dla poszczególnych członków personelu lotniczego, a także dla grup osób podzielonych według wieku i stanowiska pracy (pilot samolotu naddźwiękowego, technik, kontroler ruchu itp.) trzema metodami:

- a) metodą wieloczynnikowej oceny ryzyka wieńcowego wg algorytmu Framingham Heart Study,
- b) metodą funkcji logistycznej wg Programu PROCAM (Munster Heart Study), oraz
- c) metodą zalecaną przez Komisję Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) (K.M.1).

Wszystkie trzy programy służą do zróżnicowania badanej grupy według prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia wieńcowego. Wyodrębnienie osób personelu lotniczego o niskim, średnim, umiarkowanym i wysokim ryzyku wieńcowym stanowić będzie podstawę do zindywidualizowania i odpowiedniego stopniowania postępowania profilaktycznego.

Członkowie personelu lotniczego biorą udział w szkoleniach z zakresu promocji i prewencji zdrowia prowadzonych w jednostkach wojskowych, w WOSzK-ach i WIML-u.

Osoby z łagodnie i umiarkowanie podwyższonym ryzykiem ChNS będą zachęcane (edukacja) i motywowane (ograniczenia orzecznicze) do modyfikacji czynników ryzyka poprzez zmianę stylu życia: stosowanie diety niskocholesterolowej, zwiększenie aktywności fizycznej do minimum 2000 kcal/tydzień, zaprzestanie palenia papierosów, dążenie do normalizacji masy ciała.

U osób z wysokim ryzykiem ChNS, poza postępowaniem niefarmakologicznym, będzie rozważane włączenie farmakoterapii. Schematy postępowania profilaktycznego opierają się na Karcie Profilaktyki Choroby Niedokrwiennej Serca Komisji Profilaktyki PTK.

Uzyskane wyniki będą także podstawą do śledzenia efektów działań profilaktycznych dla poszczególnych osób, grup wiekowych czy grup ryzyka wieńcowego.

Ważnym elementem praktycznym może być zwiększenie motywacji członków personelu lotniczego do wdrażania zasad związanych ze stylem życia i dbałością o zdrowie, poprzez uświadomienie im indywidualnego, ilościowego ryzyka wieńcowego.

Działalność promocyjno-profilaktyczną w modelowych jednostkach lotniczych rozpoczęto w sierpniu 1999 roku. Wstępne wyniki tej działalności są rejestrowane po 12 miesiącach i zostaną opublikowane po ich analizie.

Spodziewamy się uzyskać następujące rezultaty:

- 1) Poprawę skuteczności działań organizacyjnych w zakresie promocji i ochrony zdrowia w wybranych jednostkach lotniczych, co będzie stanowić podstawę do wdrażania podobnych lub zmodyfikowanych o posiadane doświadczenia, działań promocyjno-profilaktycznych, w innych jednostkach lotniczych;
- 2) Zwiększenie aktywności członków personelu lotniczego zmierzającej do pozytywnych zmian w stylu życia: zaprzestania palenia papierosów, stosowania diety, zwiększenia aktywności fizycznej;
- 3) Uzyskanie pozytywnej modyfikacji wskaźników zdrowia w zakresie głównych czynników ryzyka CHNS.

Streszczenie

Przeprowadzone badania wykazały, że wśród wojskowego personelu lotniczego trzy grupy schorzeń powodują około 70% trwałej niezdolności do służby w powietrzu. Są to choroby układu krążenia 35%, nerwice i zaburzenia emocjonalne 20% i choroby kręgosłupa 15%. Określono priorytetowe kierunki działań profilaktycznych. W oparciu o aktualne struktury organizacyjne służby zdrowia w Siłach Powietrznych opracowano i wdrożono założenia programowe działań profilaktycznych na trzech poziomach organizacyjnych: WIML, WOSzK i Jednostki Lotniczej. Przeprowadzono badania nad skutecznością profilaktyki chorób układu krążenia na poziomie WIML i WOSzK. Stwierdzono, że istotne korzyści profilaktyczne można osiągnąć poprzez edukację zdrowotną personelu lotniczego oraz

przez poprawę pozytywnego, aktywnego stosunku do dbałości o własne zdrowie. Działania administracyjne i restrykcyjne, takie jak ograniczenia orzecznictwa w wykonywaniu zawodu zmuszające do realizacji zaleceń profilaktycznych, mogą być wykorzystane i skuteczne tylko w ograniczonym zakresie.

Zmodyfikowano dotychczasowe metody oceny ryzyka choroby niedokrwiennej serca przez zastosowanie wieloczynnikowych algorytmów obliczania ryzyka wieńcowego według algorytmu Framingham Heart Study, Munster Heart Study oraz według Rekomendacji Komisji Profilaktyki PTK. Kolejne etapy postępowania diagnostycznego i profilaktycznego oparto na obliczonym tą metodą ryzyku indywidualnym.

Summary

The examinations carried out among military flying personnel showed that three groups of diseases caused about 70% permanent disability to aviation duties. There are: cardiovascular diseases 35%, neuroses and emotional disorders 20% and spinal injuries 15%. The priorities in prevention activity were determined. On a base of organizational structures of

medical services Polish Air Force the program assumptions were worked out and introduced on third organizational levels: Polish Air Force Institute of Aviation Medicine, Military Fitness Centers and Aviation Units. The evaluations of efficacy prevention of cardiovascular diseases on level of PAFIAM and MFC were executed. It was found, that preventive significant benefit can be gained by military flying personnel health education and improvement of positive and active health care. Administration and restrictive actions, as certification restriction for service, can be efficient only in limited range. The methods of accounting CHD risk have been changed by using multifunctional coronary risk equation according to algorithms Framingham Heart Study, Munster Heart Study (PROCAM) and Prevention Commission of Polish Cardiological Society. According to calculation of individual risk a range of diagnostic examination and prophylactic treatment is realized.

Adres autora:

*Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej
ul. Krasńskiego 54
01-755 Warszawa*

Piśmiennictwo:

1. Assmann G, Carmena R, Cullen P, Fruchard JC, Jossa F, Lewis B, Mancini M, Paoletti R. Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease - a worldwide view. International Task Force Prevention Coronary Heart Disease. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease. 1998; 3: 205-271.
2. Cullen SA, Drysdale HC, Mayes RW. Role of medical factors in 1000 fatal aviation accidents: case note study. BMJ. 1996; 314: 1592.
3. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and in women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA. 1998; 279: 1615-1622.
4. Froom P, Benbassat J, Gross M, Ribak J, Lewis BS. Air accidents, pilot experience, and disease-related inflight sudden incapacitation. Aviat Space Environ Med. 1988; 59: 278-281.
5. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation. 1999; 100: 1481-1492.
6. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease. Integrating risk assessment with intervention. Circulation. 1999; 100: 988-998.
7. Mazurek K, Toczek J. Wpływ diety niskocholesterolowej i treningu fizycznego na profil lipidowy i masę ciała pilotów. Lek Wojsk. 1999; 3-4: 151-160.
8. Mazurek K., Wielgosz A., Efenberg B., Orzeł A.: Cardiovascular risk factors in supersonic pilots in Poland. Praca przyjęta do druku w Aviat Space Environ Med. 16.06.99 z nr 79170.
9. Mazurek K. Nagła śmierć sercowa pilota na pokładzie śmigłowca. Przyjęto do druku w Pol Przegl Med. Lotn. maj 2000.
10. McCormick TJ, Lyons TJ. Medical causes of in-flight incapacitation: USAF experience 1978-1987. Aviat. Space Environ. Med. 1991; 62: 884-887.
11. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Standardy Postępowania w Chorobach Układu Krążenia. Hiperlipidemia. Kardiologia Pol. 1997; 46: 119-132, suplement I.
12. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Rekomendacje Komisji Profilaktyki. Kardiologia Pol. 2000; 52. Suplement.
13. Puska P. 25 lat Programu Zintegrowanej Profilaktyki Chorób Niezakaźnych w Finlandii i w Północnej Karelii. W: Postępy w profilaktyce i leczeniu przewlekłych chorób niezakaźnych. Łódź 1998.
14. Rywik S, Broda G, Piotrowski W, Wągrowka H, Polakowska M, Pardo B. Epidemiologia chorób układu krążenia - program POL-MONICA Warszawa. Kard Pol. 1995, 44, supl. II, II 7-II 35.
15. Sapiński W. Rozwój programu zintegrowanej prewencji chorób niezakaźnych (CINDI) w Polsce. W: Postępy w profilaktyce i leczeniu przewlekłych chorób niezakaźnych. Łódź 1998.
16. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998; 97: 1837-1847.
17. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K with members of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practise. Recommendation of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J. 1998; 19: 1434-1503.

Czynny udział polskich naukowców w XIIth International Symposium on Atherosclerosis

Stockholm, 25 – 29 czerwca 2000

I. Wystąpienie ustne:

B. Torbus-Lisiecka, H. Bukowska, M. Jastrzębska, K. Honczarenko, M. Naruszewicz: **Lp(a), homocysteine and hemostatic risk factors in children with a family history of early ischaemic cerebral stroke.**

II. Prace prezentowane na sesjach plakatowych:

1. M. Jastrzębska, B. Torbus-Lisiecka, J. Pieczul-Mróż, K. Honczarenko, K. Chełstowski, M. Naruszewicz: **Risk of ischaemic heart disease or ischaemic cerebral stroke and levels of fibrinogen and von Willebrandt factor.**

2. I. Gorący, J. Gorący, G. Adler, A. Ciechanowicz, M. Naruszewicz: **ACE and AT1R gene polymorphism in patients with ischaemic heart disease.**

3. M. Brykczyński, B. Millo, H. Bukowska, S. Giedrys-Kalemba, M. Borowik-Puchała, S. Wiechowski, M. Naruszewicz: **Changes in plasma levels of inflammation markers, lipid profile and homocysteine following treatment with antibiotic in patients with chronic *chlamydia pneumoniae* infection operated for ischaemic heart disease.**

4. A. Józkowicz, W. Placha, J. Dulak, E. Piątkowska, A. Dembińska-Kieć: **Peroxisome proliferator-activated receptors- γ (PPAR γ) increase the generation of VEGF.**

5. A. Dembińska-Kieć, A. Polus: **The Jagged/Notch expression in the VEGF165, bFGF and leptin induced angiogenesis in 3D collagen I model.**

6. J. Kowalski, J. Olejniczak, J. Kędziora, J. Błaszczyk, G. Bartosz: **Effect of fluvastatin on antioxidant activity of plasma in patients with stable angina with average cholesterol levels.**

7. J. Chojnowska-Jezierska, M. Broncel, M. Michalska, B. Kostka: **Treatment of simvastatin in hypercholesterolemia induces changes in the coagulation system.**

8. M. Broncel, J. Chojnowska-Jezierska, M. Koter, I. Franiak: **Effect of simvastatin on serum lipids and erythrocyte membrane in patients with hypercholesterolemia type II.**

9. J. Hartwig, A. Gruca, R. Jopek, S. Niebdal, I. Gołąbek, M. Malczewska-Malec, A. Dembińska-Kieć: **Lipoprotein subfractions, antioxidant content and activation of platelet adhesion.**

10. M. Naruszewicz, *J. Han, *AC. Nicholson, *DP. Hajjar (*USA): **Homocyst(e)ine increase the functional expression of the macrophage receptor CD36.**

11. J. Kubalska, J. Szapłyko, M. Adamowicz, T. Kuryl, A. Moszczyńska, E. Casselius, W. Gradowska, J. Taybert, J. Chmielnik, E. Pronicka: **Pseudohypertriglyceridemia in 3-year old boy.**

12. K. Klimek, A. Ciechanowicz, D. Morawiec-Borowiak, T. Wesołowska, G. Dutkiewicz, E. Szmatłoch, M. Naruszewicz: **Influence of etofibrate therapy on the insulinemia in the IVGTT in subjects with the polymetabolic syndrome depending on ACE gene polymorphism.**

13. T. Mendel, I. Baroni, W. Lechowicz, D. Ryglewicz, A. Członkowska: **Cause of early stroke fatality in Poland.**

14. J. Kędziora, J. Kowalski, Z. Baj, J. Błaszczyk: **Effect of pentoxifyline on ROS generation in patients with transient myocardial ischaemia.**

15. B. Millo, H. Kupicz, I. Wiernicki, B. Trojnacka, R. Turowski, P. Gutowski, M. Naruszewicz: **α_1 -acid glycoprotein but not C-reactive protein discriminates late restenosis after carotid endarterectomy.**

16. J. Dulak, *S. Schwarzwacher, *O. Par-chinger, *F. Weidinger, A. Józkwicz (*Austria): **VEGF synthesis in vascular smooth muscle cells is enhanced by nitric oxide and modified cholesterol.**

17. D. Zapolska-Downar, A. Zapolski-Downar, M. Markiewski, H. Bukowska, B. Millo, M. Naruszewicz: **The effect of ibuprofen on monocyte function.**

18. K. Siemianowicz, W. Wojakowski, J. Gmiński: **The serum lipids and endothelial injury markers (endothelin - 1, von Willebrand factor) concentrations in children from families with high risk of atherosclerosis.**

19. R. Grabysa, A. Grabysa, J. Adamus: **Elements of polymetabolic syndrome among professional soldiers of Polish army: „Coro” program.**

20. I. Kubacka, J. Tylka, S. Kowalska, S. Rudnicki, K. Mazurek: **Effects of short and long term cardiac rehabilitation on physical capacity, blood lipids, behavioral characteristics in men with ischemic heart disease.**

21. A. R. Tomasik, W. Jacheć, J. Wodniecki, B. Skrzep-Poloczek, C. Wojciechowska, E. Widera, R. Tarnawski, K. Szczurek-Katański, A. Węgiel, E. Borawska, I. Świtalska: **Plasma α -tocopherol is not the predictor of repeat revascularisation in coronary artery disease.**

22. E. Rapacka, M. Kozłowska-Wojciechowska, J. Baszczyński, J. Kaczmarek, B. Zbrzeźna: **Influence of nutrition on lipid profile in adolescents with atherosclerosis risk factors.**

23. J. Bertrandt, A. Kłos, A. Tutaj: **Fat, cholesterol and fatty acids intake in the diet as factor of atherosclerosis treat among people at advanced age.**

24. M. Wosik-Erenbek, A. Sierakowska-Fijałek, K. Siniewicz: **Primary prevention program on atherosclerosis and cardiovascular disease in youth.**

III. International Advisory Board:

M. Naruszewicz

IV. Young Investigator Award Committee:

M. Naruszewicz

*Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą
składa serdeczne podziękowania
firmie*

PARKE-DAVIS Oddział w Warszawie

*za pomoc w organizacji
VII dorocznego Kursu Szkoleniowego dla lekarzy
pod patronatem naukowym
International Atherosclerosis Society*

*Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą
wyraża podziękowanie
firmie*

FOURNIER Polska

i

Grodziskim Zakładom Farmaceutycznym „POLFA”

*za przyznanie grantu edukacyjnego dla 20 polskich naukowców,
co umożliwiło im udział
w XII Międzynarodowym Sympozjum Miażdżycy
w Sztokholmie*

INTERNATIONAL COURSE ON THERAPY AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES: HYPOLIPIDEMIC DRUGS

Lugano (Switzerland) - October 12-14, 2000

*Under the Auspices of
INTERNATIONAL ATHEROSCLEROSIS SOCIETY*

SCIENTIFIC COMMITTEES

Co-chairpersons:

G. Noseda (Switzerland), **R. Paoletti** (Italy)

Scientific Secretaries:

A. Corsini (Italy), **E. Tremoli** (Italy)

SCOPE OF THE COURSE

This state-of-the-art course is open to investigators and clinicians interested in discussing the most recent advances in specific areas of basic and clinical research with prominent scientists.

✂-----

INTERNATIONAL COURSE ON
THERAPY AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE: HYPOLIPIDEMIC DRUGS
Lugano (Switzerland) - October 12-14, 2000

REQUEST FOR FURTHER INFORMATION

Complete this form with a typewriter or in capital letters.

Please keep my name on the mailing list for the Preliminary Programme

FAMILY NAME: _____ GIVEN NAME(S): _____

NAME OF INSTITUTION: _____

STREET: _____ TOWN: _____

COUNTRY: _____ POSTAL CODE: _____

PHONE N.: _____ TELEFAX N.: _____ E-MAIL: _____

I wish to receive N. _____ Preliminary Programme(s)

Date: _____ Signature: _____

Please mail this form to:

IAS - FONDAZIONE GIOVANNI LORENZINI MEDICAL SCIENCE FOUNDATION - Via Appiani, 7 - 20121 Milan, Italy

SCIENTIFIC PROGRAMME

SESSION 1: LIPIDS AND THE ARTERIAL WALL

LIPOPROTEINS AND THE ARTERIAL WALL (D. STEINBERG, USA)
LIPIDS AND LIPOPROTEIN RECEPTORS (B. BREWER, USA)
LIPIDS AND EXTRACELLULAR MATRIX (G. CAMEJO, SWEDEN)
LIPIDS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION (G. NOLL, SWITZERLAND)

SESSION 2: PHARMACOLOGY OF STATINS

PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS (R. PAOLETTI, ITALY)
CLINICAL PHARMACOLOGY OF STATINS (E.A. STEIN, USA)
ANTITHROMBOTIC EFFECTS OF STATINS (E. TREMOLI, ITALY)
MECHANISM OF ACTION OF FIBRATES (J.C. FRUCHART, FRANCE)

SESSION 3: TRIGLYCERIDES, HDL AND FIBRATES

ROLE OF TRIGLYCERIDES AND HDL IN CARDIOVASCULAR DISEASE (H. FUNKE, GERMANY)
CLINICAL BENEFITS OF FIBRATES (R. CARMENA, SPAIN)
DRUG INTERACTIONS: LIPID LOWERING DRUGS (A. CORSINI, ITALY)

SESSION 4: PERSPECTIVES

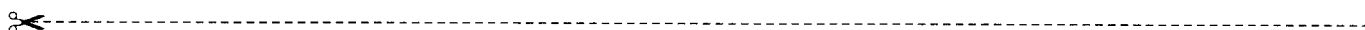
LIPID LOWERING DRUGS IN CEREBROVASCULAR DISEASE (G.J. BLAUW, THE NETHERLANDS)
LIPID LOWERING DRUGS IN SECONDARY HYPERLIPIDEMIA (E. LEITERSDORF, ISRAEL)
LIPID LOWERING AND KIDNEY DISEASE (A.G. JARDINE, UK)
IMMUNE SYSTEM AND ATHEROSCLEROSIS (G. HANSON, SWEDEN)

Scientific Organizing Secretariat:

**Fondazione Giovanni Lorenzini
Medical Science Foundation**
Via Appiani, 7 - 20121 Milan (Italy)
Phone: +39 (02) 29006267
Telefax: +39 (02) 29007018
E-mail: ias@icil64.cilea.it

For USA and Canada:

Giovanni Lorenzini Medical Foundation
6565 Fannin, M.S. A-601
Houston, Texas 77030-2704 (USA)
Phone: + 1 (713) 7970401
Telefax: + 1 (713) 7968853
E-mail: ajackson@bcm.tmc.edu



IAS

Fondazione Giovanni Lorenzini
Medical Science Foundation
Via Appiani , 7
20121 Milano

FIRST INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PPARs: FROM BASIC SCIENCE TO CLINICAL APPLICATIONS

Florence (Italy) - April 4 - 7, 2001

*Under the Auspices of
INTERNATIONAL ATHEROSCLEROSIS SOCIETY*

SCIENTIFIC COMMITTEES

Co-chairpersons:

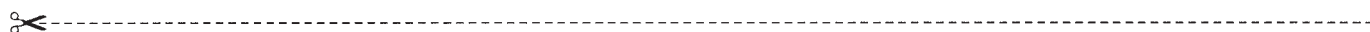
J-C. Fruchart (France), **A.M. Gotto** (USA), **R. Paoletti** (Italy)

Scientific Secretaries:

B. Staels (France), **A.L. Catapano** (Italy), **S. Colli** (Italy), **G. Franceschini** (Italy)

Local Committee:

C. Banfi (Italy), **A. Bonazzi** (Italy), **M. Crestani** (Italy), **D. Norata** (Italy)



FIRST INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PPARs: FROM BASIC SCIENCE TO CLINICAL APPLICATIONS Florence (Italy) - April 4 - 7, 2001

REQUEST FOR FURTHER INFORMATION

Complete this form with a typewriter or in capital letters.

Please keep my name on the mailing list for the Preliminary Programme

FAMILY NAME: _____ GIVEN NAME(S): _____

NAME OF INSTITUTION: _____

STREET: _____ TOWN: _____

COUNTRY: _____ POSTAL CODE: _____

PHONE N.: _____ TELEFAX N.: _____ E-MAIL: _____

I wish to receive N. _____ Preliminary Programme(s)

I plan to send an abstract:

Oral Communication

Poster

Date: _____ Signature: _____

Please mail this form to:

PPARs 2001 - FONDAZIONE GIOVANNI LORENZINI MEDICAL SCIENCE FOUNDATION - Via Appiani, 7 - 20121 Milan, Italy

SCOPE OF THE SYMPOSIUM

Less than one decade after the cloning of the first peroxisome proliferator-activated receptor, the PPARs attract great attention in consideration of the wide spectrum of genes of biological and medical relevance identified to be under their control. As a consequence, our knowledge of the role of these receptors in physiology and pathology continues to grow at a fast pace, and PPARs are becoming an interesting target for the treatment of many pathological conditions, including diabetes and atherosclerosis identified.

Aim of the Symposium is to provide the participants with an update on the latest aspects of basic research and of clinical applications of PPAR ligands, as well as with an authoritative review of the field.

Attention will be focused on the understanding of the molecular mechanisms involved in PPAR activation and on the interaction with other nuclear factors/cofactors. On the clinical side, the conference will assess the potential of the most recently developed drugs in areas of pathology and therapy, such as diabetes and atherosclerosis.

SCIENTIFIC PROGRAMME

The Scientific Programme will include: Invited Lectures, Symposia, Oral Communications and Poster Sessions for submitted papers.

Preliminary list of topics to be discussed during the Symposium:

- 1. STRUCTURE AND-FUNCTION OF PPARs**
- 2. MOLECULAR MECHANISMS OF PPARs ACTION: COACTIVATORS AND COREPRESSORS**
- 3. OLD AND NEW PPAR LIGANDS**
- 4. NOVEL TARGET GENES OF PPARs**
- 5. ANIMAL MODELS TO STUDY PPAR FUNCTION**
- 6. PPAR α : ROLE IN LIPID AND LIPOPROTEIN METABOLISM**
- 7. PPAR γ IN CELL DIFFERENTIATION, ADIPOGENESIS AND GLUCOSE HOMEOSTASIS**
- 8. PPARs IN INFLAMMATION AND ATHEROSCLEROSIS EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES**
- 9. CLINICAL STUDIES IN DIABETES AND OTHER DISEASES**

Scientific Organizing Secretariat:

PPARs 2001

Fondazione Giovanni Lorenzini

Medical Science Foundation

Via Appiani, 7 - 20121 Milan (Italy)

Phone: +39 (02) 29006267

Telefax: +39 (02) 29007018

E-mail: ppars2001@icil64.cilea.it

For USA and Canada:

PPARs 2001

Giovanni Lorenzini Medical Foundation

6565 Fannin, M.S. A-601

Houston, Texas 77030-2704 (USA)

Phone: + 1 (713) 7970401

Telefax: + 1 (713) 7968853

E-mail: ajackson@bcm.tmc.edu



PPARs 2001

Fondazione Giovanni Lorenzini

Medical Science Foundation

Via Appiani , 7

20121 Milano



Komitet Organizacyjny XXXIV Zjazdu
Towarzystwa Internistów Polskich
Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna
Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego
61-545 Poznań, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147
tel./fax +48 (0-61) 831-03-17, tel. +48 (0-61) 831-02-92



Komunikat I

W imieniu Komitetu Organizacyjnego uprzejmie zawiadamiam,
że w dniach od 19 do 22 września 2001 r. odbędzie się w Poznaniu
XXXIV Zjazd Towarzystwa Internistów Polskich

Główne tematy Zjazdu to:

1. Kardiologia
 - nadciśnienie tętnicze
 - zapalenie mięśnia sercowego
 - kardiomiopatia rozstrzeniowa
2. Diabetologia
3. Transplantologia hematologiczna
4. Reumatologia
 - zapalenie naczyń
 - zespół antyfosfolipidowy
 - zespół Sjögrena
5. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej
6. Miąższowe choroby wątroby
7. Zespoły mieloproliferacyjne
8. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
9. Zaburzenia metaboliczne
10. Rola zakażeń wirusem grypy w chorobach wewnętrznych
11. Zespół nabytego upośledzenia odporności
12. Lęk w chorobach wewnętrznych
13. Problemy zdrowotne kobiet w praktyce internistycznej
14. Medycyny rodzinna

Zapraszamy do udziału lekarzy internistów, lekarzy specjalistów innych dziedzin medycyny i lekarzy rodzinnych

Prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska
Prezes Elekt
Towarzystwa Internistów Polskich



International Atherosclerosis Society

XIII International Symposium on Atherosclerosis

Kyoto, Japan

September 27 – October 2, 2003

Chairman of Organizing Committee: H Orimo
Chairmen of Executive Committee: T. Kita (Secretary General)
Y. Matsuzawa (Secretary General)
Y. Saito
Y. Ouchi

For more information, please contact:

Scientific Organizing Secretariat:
Toru Kita M.D., Yuji Matsuzawa M.D.
Department of Geriatric Medicine
Graduate School of Medicine
Kyoto University
54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan
Tel: +81-75-751-4937, Fax: +81-75-751-4938
e-mail: isa2003@kuhp.kyoto-u.ac.jp
www.congre.co.jp/isa/

Scientific topics

New trends in atherosclerosis research in the 21st century

Novel treatments of atherosclerosis in the 21st century

1. Non-invasive assessment of atherosclerosis
2. Multiple risk factors clustering syndrome
3. Diabetes and atherosclerosis
4. Menopause and atherosclerosis
5. Obesity and atherosclerosis
6. Bile acid and atherosclerosis
7. Atherosclerosis and kidney disease
8. Heart failure and ischemic heart disease
9. Peripheral vascular disease
10. Vascular surgery
11. Stroke
12. Immune-response, inflammation and atherosclerosis
13. Atherosclerotic plaque instability
14. Post-genome projects in vascular biology
15. Vascular development
16. Cell motility and remodeling
17. Endothelial barrier function
18. Vasoactive substances
19. Endothelial activation and atherosclerosis
20. Mechanical factors and atherosclerosis
21. Oxidized LDL receptor family
22. Vascular reconstitution and its clinical application
23. Thrombosis and vascular disease
24. PPARs and other nuclear factors
25. Genetic aspects in lipid metabolism
26. Reverse cholesterol transport and related disorders
27. Oxidized lipid components and atherosclerosis
28. Xenotransplant for vascular diseases
29. Gene-targeting and animal model of atherosclerosis
30. Life style and vascular diseases
31. Nutrition and health care
32. Epidemiology of atherosclerosis in different population
33. Global and specific guideline
34. Policy making for cardiovascular prevention
35. Education and communication



RADIO BIS

POLSKIE RADIO SA

al. Niepodległości 77/85
00-977 Warszawa

tel. 645 99 44, fax 645 59 08

Warszawa 2000-06-19

Sz. P. prof. Marek Naruszewicz
Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą

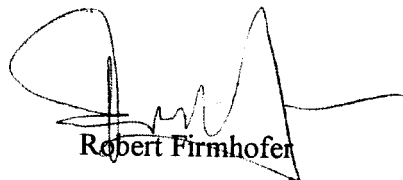
Szanowny Panie Profesorze,
Proszę przyjąć serdeczne podziękowanie za Pana udział w *IV Pikniku naukowym Polskiego Radia BIS*. Bez Pana pomysłów i zaangażowania sukces tego przedsięwzięcia nie byłby możliwy.

Masowy udział i entuzjazm publiczności *IV Pikniku naukowego*, a także ogromne zainteresowanie mediów potwierdziły, że nasz wspólny wysiłek przynosi oczekiwane rezultaty, przyczyniając się do popularyzacji i zmiany wizerunku nauki. Mamy nadzieję, że w przyszłym roku spotkamy się przy realizacji *V Pikniku naukowego Polskiego Radia BIS*. Pragniemy na Pańskie ręce złożyć podziękowanie dla grupy Pana znakomitych współpracowników z Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą, którzy przygotowywali pokazy i konkursy.


Z poważaniem



Krystyna Kępska



Robert Firmhofer



prof. Łukasz Turski

Dyrektor – red. naczelny
Polskiego Radia BIS

przew. Komitetu Organizacyjnego
Pikniku naukowego PR BIS
Z-ca dyrektora Polskiego Radia BIS

przew. Komitetu Programowego
Pikniku naukowego PR BIS

dnia.....

Z G Ł O S Z E N I E

Uprzejmie proszę o przyjęcie mnie w poczet członków
POLSKIEGO TOWARZYSTWA BADAŃ NAD MIAŻDŻYCĄ

.....
(podpis zgłaszającego)

DANE PERSONALNE

1. Imię i nazwisko
2. Tytuł lub stopień naukowy
3. Rodzaj ukończonych studiów (uczelnia, wydział, rok ukończenia)
-
-
4. Stanowisko i miejsce pracy (kod, adres, telefon, e-mail)
-
-
5. Kierunek pracy badawczej
-
6. Adres prywatny (kod pocztowy), telefon, e-mail
-

W kratkach prosimy zaznaczyć adres do korespondencji.

Członkostwo PTBnM gwarantuje bezpłatne otrzymywanie kolejnych egzemplarzy „Czynników Ryzyka“.

Przyjęto w poczet członków

Polskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą w dniu

.....
(Przewodniczący)

.....
(Sekretarz)

Składka członkowska za rok 2000 wynosi 35 zł.

Nasze konto:

Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą
PKO II O/Szczecin 10204809-902261-270-1