

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 4(80), p. 277–285.

Biocheminių aterosklerozės žymenų tyrimas bei širdies ir kraujagyslių ligų prevencinės programos efektyvumo vertinimas

Paulina Balsevičienė^{1,2}
Valerija Jablonskienė¹
Anželika Leus²

Santrauka

Įvadas. Aterosklerozės procesas yra lėtinis. Sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis galima sumažinti ne tik anksti nustatčius didelę riziką sirgti, efektyviai naudojant prevencinių programų lėšas, bet ir laiku skiriant veiksmingą gydymą. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti biocheminius aterosklerozės žymenis bei širdies ir kraujagyslių ligų prevencinės programos efektyvumą Vilniaus mieste.

Tiriamieji ir metodai. Tyrime dalyvavo 474 18–83 metų vyrai ir moterys, gyvenantys Vilniaus mieste. Pagal gydytojo paskyrimą buvo atlikti šie kraujo tyrimai: bendrojo cholesterolio (B-Ch), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-Ch), mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch), trigliceridų (TG), gliukozės ir C reaktyviojo baltymo (CRB).

Rezultatai. Tyrimas parodė, kad bendrojo cholesterolio, DTL-Ch ir MTL-Ch koncentracijos buvo statistiškai reikšmingai didesnės moterų nei vyrų. Trigliceridų, gliukozės ir CRB koncentracijos vyrų ir moterų statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Vertinant skirtingų amžiaus grupių biocheminius aterosklerozės žymenis, gautas statistiškai reikšmingas B-Ch, MTL-Ch, TG ir gliukozės koncentracijų skirtumas. Mažiausios jų reikšmės nustatytos tiriamiesiems iki 30 metų, didžiausios, išskyrus gliukozės, – 50–69 metų tiriamiesiems. Ta pati gydymo įstaiga 5 metus ir daugiau reguliariai atliko tyrimus 50 % pacientų. Net ir nustatčius reikšmingus lipidogramos nuokrypius, gydymas buvo skiriamas tik 21,1 % prevencinėse programose dalyvaujančių vyrų ir 15,3 % moterų.

Išvada. Prevencinių programų dalyvių lipidogramos tyrimai, rodantys didelę riziką sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis, bei neveiksminga prevencija reiškia, kad šių ligų paplitimo mažinimo problema yra labai aktuali.

Reikšminiai žodžiai: aterosklerozė, kraujo plazmos lipidų tyrimas, gliukozė, C reaktyvusis baltymas, prevencinė programa.

ĮVADAS

Kraujotakos sistemos ligos – pagrindinė priežastis, dėl kurios kasmet miršta daugiausia mūsų šalies gyventojų. EUROASPIRE IV tyrimo (2017 m.)

duomenimis, Lietuva pagal dislipidemijos, arterinės hipertenzijos, nutukimo dažnį yra pirmaujanti šalis Europoje [1].

Siekiant geresnių rezultatų, dar 2006 metais įsigaliojo naujasis Lietu-

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

²„Medicina practica“ laboratorija
“Medicina Practica” Laboratory
El. paštas: paulinastanc@gmail.com

vos Respublikos sveikatos apsaugos ministro priimtas įsakymas (Nr. V-913, Vilnius) „Dėl asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo“. Siekiant efektyvumo iki 2018 metų buvo priimta keletas pakeitimų [2–5]. Širdies ir kraujagyslių ligų prevencinei programai įgyvendinti kasmet skiriama vis daugiau lėšų, dėl gerėjančio visuomenės informuotumo daugėja programos dalyvių, tačiau prevencinių programų efektyvumas lieka ne iki galo aiškus.

Svarbu ne tik atlikti tyrimą, bet, gavus netinkamus rezultatus, imtis tolesnių veiksmų. Jei nebus normalizuoti kraujo lipidai ir jų santykis, prevencinės programos numatomas tikslas „sumažinti pacientų neįgalumą ir mirtingumą dėl širdies ir kraujagyslių ligų“ niekuomet nebus pasiektas. Todėl labai svarbu, kad tiriamieji pasitikėtų savo gydytojais ir suvoktų galimas rizikas.

Tyrime dalyvavo 18–83 metų vyrai ir moterys, kurie kreipėsi dėl cholesterolio ištirimo. Iš viso buvo tirti 474 Vilniaus miesto gyventojai, iš kurių 212 tyrimų buvo atlikta pasinaudojus valstybės finansuojama širdies ir kraujagyslių ligų prevencine programa (PP).

I tyrimą buvo įtraukiami šie biocheminiai rodikliai: bendrasis cholesterolis (B-Ch), mažo tankio lipoproteinų cholesterolis (MTL-Ch), didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (DTL-Ch), trigliceridai (TG), C reaktyvusis baltymas (CRB) ir gliukozė. Visų jų koncentracijos kiekybinis *in vitro* tyrimas buvo atliekamas laboratorijoje visiškai automatinio „Cobas integra 400 plus“ (Roche diagnostics, Šveicarija) biocheminiu analizatoriumi.

Cholesterolis

Sveikiems žmonėms lipidų spektras turėtų būti tiriamas, kai bendrojo cholesterolio koncentracija viršija 6,5 mmol/l. EUROSTAT duomenimis, polinkis sirgti ateroskleroze yra nepadidėjęs, jei bendrojo cholesterolio koncentracija sveikiems žmonėms neviršija 5 mmol/l [6–8]. Vienas iš 2005 metais patvirtintos Prevencinės programos tikslų – nustatyti asmenis, priskirtinus širdies iš kraujagyslių ligų rizikos grupei, anksčiau, nei pasireiškia ligos simptomai [2]. Todėl bendrasis cholesterolis yra vienas svarbiausių kraujo tyrimų, kurių svarbu atlikti reguliariai. Tyrimais įrodytas ryšys tarp padidėjusios koronarinės širdies ligos (KŠL) rizikos ir padidėjusios cholesterolio koncentracijos. Sumažinus bendrojo cholesterolio

kiekį bent 1 %, KŠL rizika sumažėja iki 3 % [9].

MTL cholesterolis

Mažo tankio lipoproteinų cholesterolis dar kitaip yra vadinamas aterogeniniu, nes padidėjusi šio cholesterolio koncentracija laikoma vienu iš svarbiausių aterosklerozės rizikos veiksnių. Kuo daugiau MTL cholesterolio lieka kraujyje, tuo daugiau jo oksiduojasi. Oksiduotus mažo tankio lipoproteinus fagocituoja makrofagai, kurie virsta putotomis ląstelėmis. Šios pažeidžia kraujagyslių lygiuosius raumenis, kaupiasi ant endotelio. Būtent dėl savybės kauptis subendotelio pradedama formuotis aterominiai pažeidimai [10–12]. Kai MTL cholesterolis viršija 3,5–4,5 mmol/l, rekomenduojama tirti apolipoproteiną B. Tačiau Apo B nėra įtrauktas į prevencinės programos tyrimų sąrašą, bet, esant indikacijų, turėtų būti rekomenduotas šeimos gydytojo [7, 13, 14].

DTL cholesterolis

Gera žinoma atvirkštinė KŠL rizikos ir DTL-Ch koncentracijos kraujo serume priklausomybė [15]. Cholesterolis organizme nėra skaidomas, todėl jo šalinimui labai svarbus didelio tankio lipoproteinų vaidmuo. Mažas DTL-Ch kiekis yra svarbus prognozinis žymuo vertinant širdies ir kraujagyslių ligų riziką. Tai pagrįsta daugeliu klininių ir epidemiologinių tyrimų. Nacionalinė JAV cholesterolio švietimo programa (NECP) pateikė skaičiavimus, kurie įrodo, kad kaskart DTL-Ch padidėjus 1 %, koronarinės širdies ligos rizika sumažėja 2–4 % [16]. B-Ch/DTL-Ch santykiui didėjant, didėja aterosklerozinių komplikacijų tikimybė. Šis santykis yra daug jautresnis prognozinis KŠL rodiklis nei bendrojo cholesterolio tyrimas.

Trigliceridai

Kraujyje trigliceridai yra dviejų rūšių: egzogeniniai – gauti su maistu, ir endogeniniai – susintetinti organizme (kepenų, raumenų, riebalinio audinio, plonosios žarnos ląstelių endoplazminio tinklo (ET)). Laboratoriniais tyrimais nustatomas visas TG mišinys [7, 8, 17]. TG rodikliai Lietuvos gyventojų yra daug didesni nei kitų ES valstybių narių. Kad širdies ir kraujagyslių ligų rizika padidėtų 13 %, TG padidėti užtenka 1 mmol/l ($p < 0,001$) [10, 17, 18]. Todėl nustačius hipertrigliceridemiją svarbu koreguoti mitybą, stebėti greičius ligas ir, esant reikšmingam padidėjimui, laiku skirti medikamentinį gydymą. Norint tai užtikrinti labai svarbi tinkama ir reguliariai teikiama prevencinių tyrimų sistema.

Gliukozė

Pakitusi gliukozės apykaita gali byloti apie rimtus organizmo sutrikimus. Tai tikslus cukrinio diabeto, sutrikusio gliukozės toleravimo ar metabolinio sindromo diagnostikos rodiklis. Šias ligas svarbu diagnozuoti anksti, nes dėl lėtinės hiperglikemijos pakinta gliukozės metaboliniai keliai, dėl to susidaro šalutiniai medžiagų apykaitos produktai, žalojantys kraujagyslių sienelę [19]. Prevencinėje programoje numatoma gliukozės koncentraciją kraujo plazmoje nustatyti tik asmenims, patenkantiems į rizikos grupę, arba moterims nuo 50 iki 65 metų ir vyrams nuo 40 iki 55 metų.

Uždegimo rodikliai

Progresuojant aterosklerozei galima nustatyti uždegimo rodiklių pokyčius. C reaktyvusis baltymas (CRB) – vienas pirminių uždegimo žymenų, siejamų su kraujagyslių ligų rizika. Sveiko žmogaus organizme koncentracija labai maža, tačiau šis baltymas reaguoja į daugelį nespecifinių reakcijų – audinių pažeidimus, infekcijas, uždegimus, stresą arba didėja senstant, rūkant. Todėl atliekamas vienas šis žymuo didelės diagnostinės reikšmės neturės. Rekomenduojama CRB reikšmė neturėtų viršyti 5 mg/l, o diagnozuojant širdies ligas – iki 3 mg/l [8, 13, 20]. Trylika metų trukęs C reaktyviojo baltymo, kaip rizikos žymens, tyrimas (1994 m., 2001 m., 2007 m., $n = 6503$) parodė, kad CRB yra tiesiogiai priklausomas nuo KŠL rizikos veiksnių ir atvirkščiai koreliuoja su DTL-Ch. Stipriausia koreliacija buvo pastebėta tarp CRB ir kūno masės indekso (KMI) bei sistolinio arterinio kraujo spaudimo. Tačiau studijų rezultatai nepatvirtino CRB priklausomybės nuo aterosklerozinės plokštelės augimo [21].

Dar 1997 m. JAV mokslininkas P. Ridker įrodė didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo (djCRB) koncentracijos padidėjimo ryšį su širdies ir kraujagyslių ligomis. Kadangi djCRB yra informatyvus miokardo infarkto ir išeminio insulto žymuo, šis tyrimas buvo rekomenduojamas pacientams, kuriems yra padidėjusi aterosklerozės rizika [22, 23].

Fibrinogenas – uždegiminės fazės baltymas, todėl koncentracijai kraujo plazmoje padidėjus, galima itarti esant uždegimui ar audinių nekrozei [8, 15]. Apie fibrinogeno padidėjimą gali įspėti ir kitas laboratorinis tyrimas – eritrocitų nusėdimo greitis (ENG).

Yra ir daugiau uždegimo žymenų, pavyzdžiui, įvairūs citokinai (TNF- α), interleukinai (IL-1, IL-6, IL-18), chemokinai (MCP-1), bei žymenų, susiju-

sių su aterosklerozinės plokštelės nestabilumu ar plyšimu (oksiduoti MTL, Lp-FLA2, MPO ir kt.), tačiau klinikoje praktikoje šie tyrimai atliekami retai dėl mažo specifiskumo [22]. Į prevencinės programos tyrimų sąrašą iš uždegimo žymenų yra įtrauktas tik C reaktyviojo baltymo tyrimas.

Aterosklerozės patogenezė

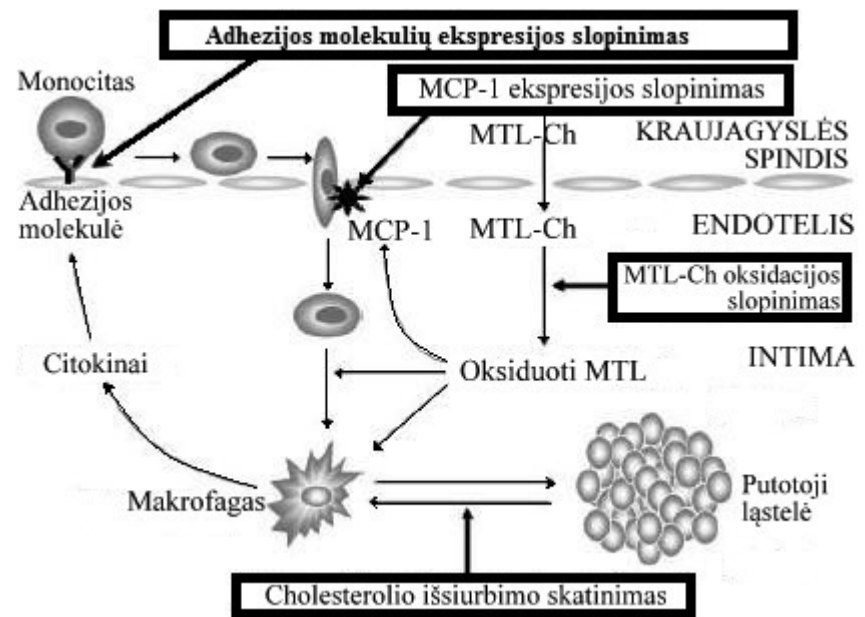
Aterosklerozės vystymosi procesas lėtinis, tačiau be esminio komponento – cholesterolio, jis nevyktų. Ši liga nėra tipinė ir jos simptomai gali nepasireikšti dešimtmečius [24]. Rizikos veiksniams veikiant nuolat, žalojamas kraujagyslių endotelis. Net mažiausias endotelio pažeidimas lemia ląstelių pralaidumo didėjimą, dėl to mažo tankio lipoproteinų ir kitų aterogeninių medžiagų patekimas lengvėja. Šis procesas spartėja MTL-Ch koncentracijai kraujo plazmoje viršijus ribą. Tuomet MTL ilgesnį laiką cirkuliuoja kraujyje ir yra greičiau modifikuojami – chemiškai acilinami ar oksiduojami. Pakitę mažo tankio lipoproteinai taip pat stimuliuoja ir makrofagus, o šie, ekspresuodami citokinus, aktyvina endotelio sukibimo molekules. Monocitai, priartėję prie arterijos sienelės, transformuojasi į makrofagus. Intimoje makrofagai fagocituoja oksiduotus MTL ir virsta putotosiomis ląstelėmis (1 pav.). Šios ląstelės po endotelio pradeda formuoti lipidinę dėmę [8, 15, 25].

Lipidinės dėmės susidarymas yra pirmas aterosklerozinio proceso požymis, pasireiškiantis vidinio kraujagyslių sluoksnio disfunkcija. Endotelio atsiranda minimalūs biocheminiai pokyčiai, lemiantys tolesnį aterosklerozinės plokštelės susidarymą.

Pradžioje, esant nedideliui užlęstelinį lipidų sluoksniui, spindis nesikeičia. Cholesterolis, kaupdamasis didelių ir vidutinio dydžio kraujagyslių makrofaguose, lemia arterijos sienelės esančių skirtingų ląstelių proliferaciją. Diferencijuojantis ir proliferuojant miocitams iš lipidinės dėmės formuojasi ateroma. Tai susiaurina spindį bei trikdo kraujotaką [8, 13, 19].

Procesui komplikuojantis ir ateromai augant, kraujagyslės spindis siaurėja. Galiausiai dėl netolygaus arterijų paviršiaus susidaro krešulių, todėl staiga sutrinka kraujo tėkmė. Plokštelė arterijos sienelėje gali ir nesiaurinti spindžio – tai vadinamoji nebyli išemijos stadija. Tačiau abiem atvejais susiformavusi plokštelė gali plyšti ir sukelti pavojų gyvybei (2 pav.) [24, 26].

Todėl prevencinėmis programomis siekiama kuo anksčiau nustatyti aterosklerozinės plokštelės formavimosi ir jos plyšimo sukeltų komplikacijų



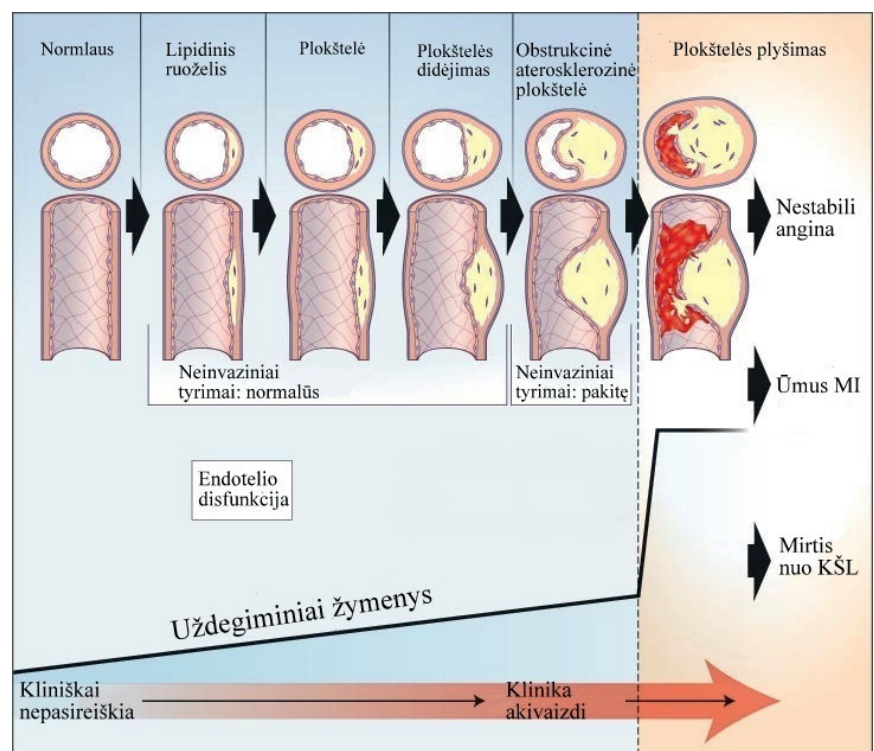
1 pav. Aterogenizės eiga. Stačiakampiuose nurodyti procesai, trukdantys aterosklerozės progresavimui [25]

Fig. 1. Progress of atherogenesis. Processes that obstruct progression of atherosclerosis are provided in the squares

riziką. Svarbu atkreipti dėmesį, kad ilgą laiką neinvazinių tyrimų rodikliai ir uždegimo žymenys gali būti pakitę nedaug arba išlikti normalūs, todėl svarbu įvertinti kuo daugiau rizikos veiksnių ir, jei įmanoma, juos koreguoti.

Cholesterolio sintezė aktyviausia žarnyno ir kepenų ląstelėse. Biosintezės reguliavimui svarbiausia HMG-KoA virtimo mevalonatu reakci-

ja. Šios reakcijos greitis priklauso nuo reguliacinio fermento HMG-KoA reduktazės, kurią inhibuojant slopinamos tolesnės reakcijos, o kartu ir cholesterolio sintezė. Cholesterolio biosintezė gali būti reguliuojama natūraliai, reaguojant į cholesterolio poreikį (pvz., su maistu gaunant daug HMG-KoA reduktazę slopinama), tačiau siekiant išspręsti hipercholesterolemijos problemą buvo atrasti



2 pav. Aterosklerozės progresavimas [27]

Fig. 2. Progression of atherosclerosis [27]

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, dar kitaip vadinami statinais. Reikšmingiausias pokytis turint galvoje statinų terapiją įvyko po Skandinavijoje atlikto 4S tyrimo. Tai pirmas didelės imties statinų veiksmingumo tyrimas, kuris nustatė stebėtinai didelį mirtinumo nuo KŠL sumažėjimą (42 %) ir bendro mirtingumo sumažėjimą (30 %) [8, 28–30]. EUROASPIRE IV tyrimo duomenimis (2017 m.), statinų vartojimas Lietuvoje mažiausias, palyginti su kitomis Europos šalimis. Dėl nepakankamo lipidų mažinančių vaistų vartojimo tikslingą MTL cholesterolio koncentraciją kraujyje pasiekia tik 5 % pacientų [1].

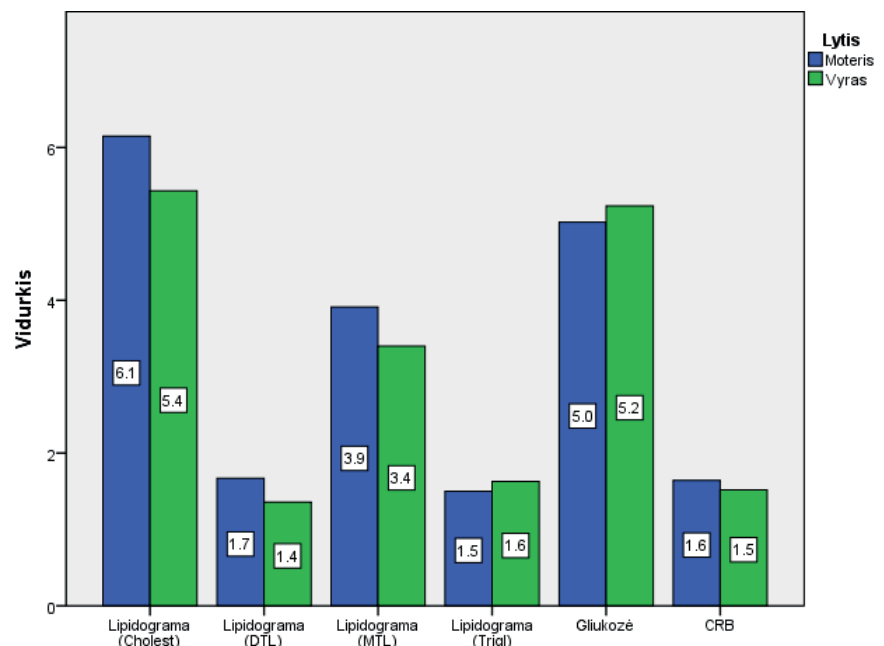
Lietuvoje 2000 m. sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. 49 buvo patvirtintas kompensuojamųjų vaistų sąrašas [38]. Nuo 2000 m. įsakymas buvo keičiamas 123 kartus. Tai rodo, kad vaistų skyrimo tvarka nuolat peržiūrima ir keičiama, nes atliekant vis daugiau tyrimų pastebėta negincijama statinų nauda [31–41].

Statistinė duomenų analizė

Tyrimo duomenų statistinė analizė atlikta naudojant statistinio paketo SPSS versiją 22.0 for Windows ir Microsoft Office Excel 2007. Pirmiausia įvertinta analizuojamų skalių skirstinių normalumo prielaida naudojant Kolmogorovo ir Smirnov sudešinamumo testą, kuris parodė, kad visos skalės netenkinia normalumo prielaidos ($p < 0,05$), todėl tolesnei duomenų analizei taikyti neparametriniai kriterijai. Tam buvo pasitelkti įvairūs aprašomosios ir analitinės statistikos metodai, o duomenims pateikti – dažnių lentelės, grafikai su procentiniais įverčiais. Duomenų ryšiams vertinti sudarytos lentelės, hipotezės tikrintos taikant Chi kvadrato (χ^2) kriterijų bei laisvės laipsnių skaičių (l.s). Hipotezei dėl dviejų nepriklausomų imčių vidurkių skirtumo tikrinti buvo naudotas Mano ir Vitnio U testas (*Mann-Whitney U test*), o daugiau nei dviem nepriklausomoms imtims – Kruskalo ir Voliso (*Kruskal-Wallis*) kriterijus. Pasiakančių duomenų analizei buvo taikytas priklausomų imčių Stjudento t kriterijus. Statistinių hipotezių reikšmingumui vertinti pasirinktas 0,05 reikšmingumo lygmuo (t. y. skirtumai statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$).

REZULTATAI

Iš viso tirti 474 Vilniaus miesto gyventojai, apsilankę poliklinikoje ar privačiojoje gydymo įstaigoje. Buvo atlikti lipidų apykaitos rodiklių tyrimai: ben-



3 pav. Vyrų ir moterų vidutinės B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch, TG, gliukozės ir CRB reikšmės (vertinta taikant Mano ir Vitnio kriterijų)

Fig. 3. Average TCH, HDL-C, LDL-C, TC, glucose and CRP values in male and female groups (assessed applying Mann-Whitney test)

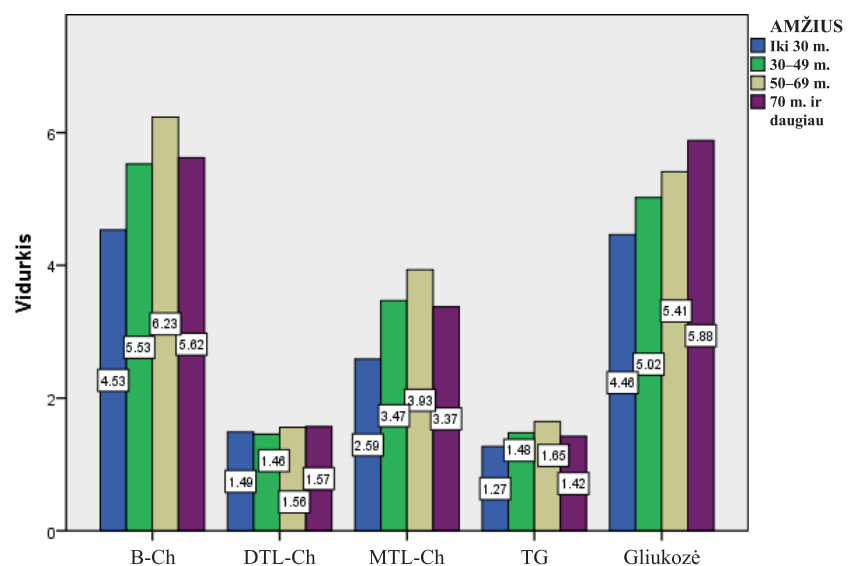
drojo cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų, bei nustatyta gliukozės ir CRB koncentracija kraujo serume. Gydytojo paskirti tyrimai 212 tiriamųjų buvo atlikti pasinaudojant valstybės finansuojama širdies ir kraujagyslių ligų prevencine programa.

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

Kitas labai svarbus nemodifikuojamas aterosklerozės rizikos veiksnys

yra amžius. Mažiausią grupę – 7 % sudarė tiriamieji iki 30 metų ($n = 30$); 30–49 metų grupę – 24 % ($n = 112$); 50–69 metų grupę – 54 % ($n = 255$); 70 metų ir vyresniųjų grupę – 15 % ($n = 73$). Toks tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių rodo, kad daugiausia biocheminių aterosklerozės žymenų tyrimų skiriama vyresnio amžiaus žmonėms.

Tyrimo metu palyginta, kokia yra vidutinė vyrų ir moterų bendrojo cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų, gliukozės ir C reaktyviojo baltymo koncentracija.



4 pav. B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch, TG ir gliukozės koncentracijų vidurkiai skirtingo amžiaus tiriamųjų grupėse (vertinta taikant Kruskalo ir Voliso kriterijų)

Fig. 4. Concentration averages of TCH, HDL-C, LDL-C, TC and glucose in different age groups (assessed applying Kruskal-Wallis test)

Rezultatai parodė, kad B-Ch (6,1 mmol/l), DTL-Ch (1,7 mmol/l) ir MTL-Ch (3,9 mmol/l) rodikliai statistiškai reikšmingai didesni moterų grupėje nei vyrų (atitinkamai B-Ch 5,4 mmol/l, DTL-Ch 1,4 mmol/l ir MTL-Ch 3,4 mmol/l) (3 pav.), nes Mano ir Vitnio kriterijaus tikimybės $p < 0,05$. Tačiau trigliceridų, gliukozės ir CRB koncentracijos statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Lyginant skalių vidurkius amžiaus grupėse paaiškėjo, kad visų skalių, išskyrus DTL cholesterolį ($p = 0,151 (> 0,05)$), vidurkiai statistiškai reikšmingai skiriasi skirtingo amžiaus tiriamųjų grupėse (nes $p < 0,05$). Tyrimo rezultatai rodo, kad 50–69 metų asmenys turi didžiausią bendrojo cholesterolio (6,23 mmol/l), MTL cholesterolio (3,93 mmol/l) ir trigliceridų koncentraciją (1,65 mmol/l). Didžiausia gliukozės koncentracija (5,88 mmol/l) yra vyriausių tiriamųjų (70 m. ir vyresnių) grupėje. Mažiausios tirtų rodiklių reikšmės nustatytos jauniausių (iki 30 m. amžiaus) asmenų grupėje (4 pav.). Gauti rezultatai patvirtina, kad biocheminiai aterosklerozės žymenys su amžiumi didėja. Vyresnių nei 70 m. asmenų lipidogramos rodikliai buvo artimesni rekomenduojamai normai dėl dažniau skiriamo gydymo statiniais (1 lentelė), bet gliukozės koncentracija išliko padidėjusi.

Vertinant ryšį tarp gydymo įstaigų ir gydymo taikymo matyti, kad daugumoje įstaigų gydymas neskiriamas (76,3 %). Statinai, lyginant visas įstaigas, skiriami vos 23,7 % pacientų. Analizuojant, kurio tipo gydymo įstaigose gydymas taikomas dažniausiai, paaiškėjo, kad dažniausiai gydymas skiriamas poliklinikose (29,7 %), o rečiau – privačiose įstaigose, kuriose neskiriami programiniai tyrimai (9,5 %). Siekiant nustatyti, ar tarp gydymo įstaigų tipo ir gydymo taikymo esama ryšio, naudotas Chi kvadrato kriterijus.

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

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

Iš 212 tiriamųjų, kuriems cholesterolio, MTL cholesterolio, DTL cholesterolio

1 lentelė. Gydymo taikymas pagal amžiaus grupes (N, %)

Table 1. Application of treatment among subjects of different age (N, %)

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

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

Table 2. Application of treatment in different medical institutions (N, %)

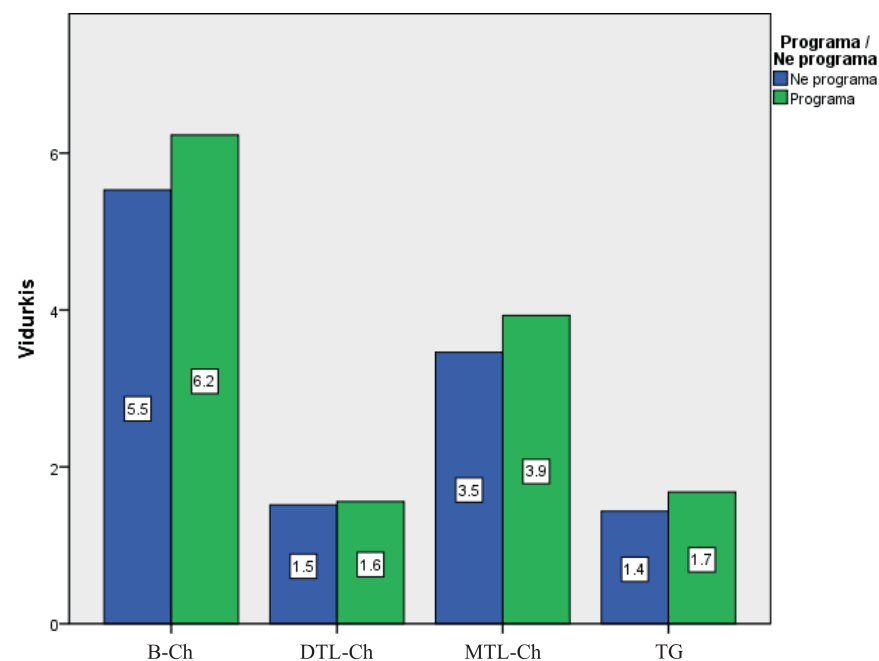
		Įstaiga			Iš viso
		Privačios įstaigos (PP tyrimai nėra skiriami)	Privačios įstaigos (galinčios skirti PP tyrimus)	Poliklinikos	
Taikytas gydymas	Ne	57 (90,5)	75 (85,2)	199 (70,3)	331 (76,3)
	Taip	6 (9,5)	13 (14,8)	84 (29,7)	103 (23,7)
Iš viso		63 (100)	88 (100)	283 (100)	434 (100)

terolio ir trigliceridų tyrimai buvo atlikti pasinaudojant prevencine programa, 64 % ($n=136$) sudarė moterys, 36 % ($n=76$) – vyrai.

Tyrimo metu palyginta, kokia yra vidutinė tiriamųjų, kuriems skirti PP tyrimai ir kuriems jie netaikyti, bendrojo cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje. Apskaičiavus skalių vidurkius ir pritaikius Mano ir Vitnio kriterijų matyti, kad cholesterolio, MTL-Ch ir trigliceridų koncentracija statistiškai reikšmingai skiriasi. Vertindami gautus rezultatus nustatėme,

kad bendrojo cholesterolio (6,2 mmol/l), MTL cholesterolio (3,9 mmol/l) ir trigliceridų (1,7 mmol/l) koncentracija kraujyje yra reikšmingai didesnė asmenų, kuriems buvo skirti PP tyrimai, palyginti su asmenimis, kuriems PP tyrimai neatlikti (atitinkamai B-Ch 5,5 mmol/l, MTL-Ch 3,5 mmol/l ir TG 1,4 mmol/l) (5 pav.). Toks reikšmingas skirtumas tarp šių grupių galimas dėl PP dalyvaujančių pacientų vyresnio amžiaus ir vėlyvo skiriamo gydymo.

Svarbūs ne tik PP tyrimų rezultatai, bet ir jų atlikimo dažnumas. As-



5 pav. B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch ir TG koncentracijų vidurkiai skirtingose tiriamųjų grupėse (ne programa / programa) (vertinta taikant Mano ir Vitnio kriterijų)
Fig. 5. Concentration averages of TCH, HDL-C, LDL-C and TC in different subject groups (not participating in the programme / participating in the programme) (assessed applying Mann-Whitney test)

menims, atitinkantiems nustatytas amžiaus ribas, biocheminiai aterosklerozės rodikliai gali būti nemokamai tiriami kartą per metus. Daugumai asmenų (78 %), kuriems nors kartą buvo skirti PP tyrimai, bendrojo cholesterolio ar lipidogramos tyrimai atlikti periodiškai, 22 % tiriamųjų pakartotiniai lipidų tyrimai nebuvo atlikti.

Iš reguliariai besilankančių ir atliekančių pagrindinių biocheminių aterosklerozės žymenų tyrimus pacientų beveik pusė (47 %) reguliariai toje pačioje įstaigoje tikrinosi iki 5 metų. Nuo 5 iki 10 metų periodiškai tyrimus toje pačioje įstaigoje atliekantys asmenys sudaro 50 % visų tiriamųjų ir tik 3 % reguliariai lankosi 10 metų ar daugiau.

Kadangi programiniai tyrimai atliekami nemokamai ir juos kompensuoja teritorinė ligonių kasa, labai svarbu, kad esant dislipidemijai būtų skiriamas tinkamas gydymas [1]. Analizuojant vyrų duomenis matyti, kad net 78,9 % tiriamųjų nėra gydomi, gydymas dažniausiai buvo skiriamas 50–55 m. amžiaus vyrams (25,7 %), rečiausiai – 45–50 m. amžiaus vyrams (3 lentelė). Galima teigti, kad skirtingo amžiaus PP programoje dalyvaujantiems vyrams gydymas taikomas apytiksliai panašiai.

Analizuodami moterų duomenis gavome panašius rezultatus. Net 84,7 % moterų gydymas nėra skiriamas. Dažniausiai gydymas taikytas 55–60 m. moterims (18,9 %), o rečiausiai – 50–55 m. moterims (4 lentelė). Galima teigti, kad skirtingo amžiaus PP dalyvaujančioms moterims gydymas taikomas apytiksliai panašiai.

Tolesniame tyrimo etape analizuota, ar bendrasis cholesterolis, DTL cholesterolis, MTL cholesterolis ir trigliceridai statistiškai reikšmingai keičiasi nuo pirmojo apsilankymo pas gydytoją iki trečiojo. Apskaičiavus skalių vidurkius per tris apsilankymus matyti, kad visų skalių vidurkiai, išskyrus trigliceridų, mažėja didėjant apsilankymų skaičiui, t. y., per pirmą apsilankymą rodiklis yra didžiausias, o per trečią apsilankymą – mažiausias (6 pav.).

Siekiant nustatyti, ar B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch ir TG koncentracija kraujo serume statistiškai reikšmingai skiriasi per tris apsilankymus pas gydytoją, buvo vertinami 1–2, 1–3 ir 2–3 apsilankymų rezultatų pokyčiai. Taikytas priklausomų imčių Stjudento t kriterijus. Gauti rezultatai parodė, kad nė vieno aterosklerozės rodiklio vidurkiai statistiškai reikšmingai nesiskiria per tris apsilankymus, nes visais atvejais $p > 0,05$ (5 lentelė).

3 lentelė. Gydymo taikymas skirtingo amžiaus PP dalyvaujantiems vyrams (N, %) Table 3. Application of treatment among different age groups of men taking part in the programme (N, %)

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

4 lentelė. Gydymo taikymas skirtingo amžiaus PP dalyvaujančioms moterims (N, %) Table 4. Application of treatment among different age groups of women taking part in the programme (N, %)

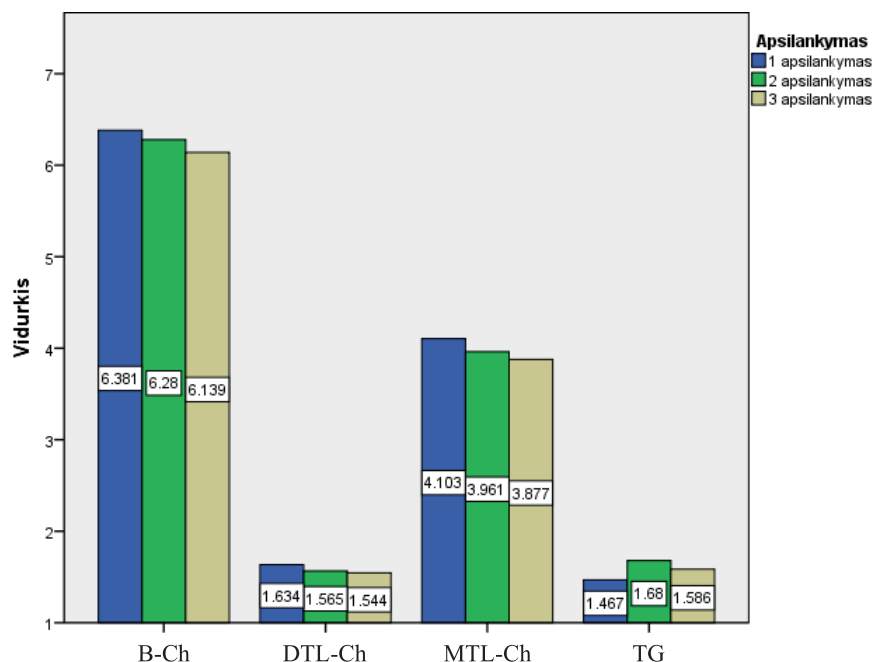
		Amžius			Iš viso
		50–55 m.	55–60 m.	60–65 m.	
Taikytas gydymas	Ne	42 (87,5)	43 (81,1)	31 (86,1)	116 (84,7)
	Taip	6 (12,5)	10 (18,9)	5 (13,9)	21 (15,3)
Iš viso		48 (100)	53 (100)	36 (100)	137 (100)

REZULTATŲ APTARIMAS

Nuo kraujotakos sistemos ligų vis dar miršta daugiausia mūsų šalies gyventojų. Labai svarbu anksti nustatyti klasikinių biocheminių aterosklerozės žymenų padidėjimą. Klinikinėje praktikoje pirminei aterosklerozės diagnostikai naudojami B-Ch, MTL-Ch, DTL-Ch, TG tyrimai. Ilgalais jų padidėjimas yra pagrindinis aterosklerozės sukeltamų komplikacijų (koronarinės širdies ligos, miokardo infarkto, insulto, nestabilios krūtinės anginos ir kt.) rizikos veiksnys [8, 26].

Hiperlipidemija siejama su daugeliu rizikos veiksnių. Pagrindiniai ne-

modifikuojami veiksniai yra amžius ir lytis [7, 41]. Tiriant 474 įvairaus amžiaus Vilniaus miesto gyventojus matyti, kad B-Ch, DTL-Ch ir MTL-Ch koncentracijos kraujyje yra statistiškai reikšmingai didesnės moterų nei vyrų. Reikšmingą skirtumą gali lemti tai, kad didžioji tiriamų moterų dalis yra pomenopauzinio laikotarpio. Trigliceridai, gliukozė ir CRP statistiškai reikšmingai vyrų ir moterų nesiskyrė. Vertinant biocheminių aterosklerozės rodiklių skirtumus pagal amžiaus grupes, matomi reikšmingi visų skalių (B-Ch, MTL-Ch, TG ir gliukozės) skirtumai, išskyrus DTL cholesterolį. Pastebėtas mažiausias tiriamųjų rodiklių nuokrypis asmenų iki 30 m. grupė-



6 pav. B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch ir TG vidurkiai per tris apsilankymus (n = 50) Fig. 6. Averages of TCH, HDL-C, LDL-C and TC during the three visits (n=50)

5 lentelė. Priklausomų imčių rezultatai vertinant skalių vidurkių skirtumus per 1–2, 2–3 ir 1–3 apsilankymus

Table 5. Dependent sample results when assessing mean differences of scales during visits 1–2, 2–3, and 1–3

Apsilankymas	t	p reikšmė
B-Ch (1 apsilankymas) – B-Ch (2 apsilankymas)	0,555	0,581
B-Ch (2 apsilankymas) – B-Ch (3 apsilankymas)	0,714	0,479
B-Ch (1 apsilankymas) – B-Ch (3 apsilankymas)	1,215	0,230
DTL-Ch (1 apsilankymas) – DTL-Ch (2 apsilankymas)	1,524	0,134
DTL-Ch (2 apsilankymas) – DTL-Ch (3 apsilankymas)	0,420	0,676
DTL-Ch (1 apsilankymas) – DTL-Ch (3 apsilankymas)	1,998	0,051
MTL-Ch (1 apsilankymas) – MTL-Ch (2 apsilankymas)	0,828	0,412
MTL-Ch (2 apsilankymas) – MTL-Ch (3 apsilankymas)	0,484	0,630
MTL-Ch (1 apsilankymas) – MTL-Ch (3 apsilankymas)	1,271	0,210
TG (1 apsilankymas) – TG (2 apsilankymas)	–1,764	0,084
TG (2 apsilankymas) – TG (3 apsilankymas)	0,712	0,480
TG (1 apsilankymas) – TG (3 apsilankymas)	–1,120	0,268

je (B-Ch, MTL-Ch, TG, gliukozė). 30–49 metų tiriamųjų rodikliai kiek didesni: rekomenduojamas normos ribas viršija B-Ch ir MTL-Ch koncentracijos. 50–69 metų asmenų visi rodikliai, išskyrus gliukozę, yra didžiausi. Į šią tiriamųjų grupę patenka dauguma asmenų, kuriems skiriami prevencinės programos tyrimai. Dėl PP numatomo tikslo „sumažinti sergamumą ūminiais kardiovaskuliniais sindromais, nustatyti naujus latentinių aterosklerozės būklių ir cukrinio diabeto atvejus“ svarbu mažinti bendrojo ir MTL cholesterolio koncentracijas kraujyje [2]. 70 metų ir vyresnių pacientų B-Ch, MTL-Ch ir TG koncentracijos žemesnės nei 50–69 metų tiriamųjų grupėje dėl dažniau skiriamo gydymo, tačiau B-Ch ir MTL-Ch viršija rekomenduojamą reikšmę, kas rodo nepakankamą dalies pacientų gydymą ir stebėseną.

Siekiant sumažinti sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis dar 2005 m. gruodžio 14 d. įsigaliojo Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-913 patvirtinta „Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programa“. Tradiciniai biocheminiai aterosklerozės žymenys – bendrasis cholesterolis, MTL-Ch, DTL-Ch, trigliceridai, gliukozė – nustatomi nemokamai vyrams nuo 40 iki 55 metų ir moterims nuo 50 iki 65 metų kartą per 1 metus [2, 42, 43]. Pagal atlikto tyrimo rezultatus matyti, kad programiniai tyrimai dažniau atliekami moterims nei vyrams. Lyginant PP dalyvaujančių ir nedalyvaujančių pacientų rodiklius aiškėja, kad Teritorinės ligonių kasos apmokamų tyrimų rezultatai yra sta-

tistiškai reikšmingai didesni. Tai rodo, kad prevencinės programos tikslas nėra pasiekiamas. Net 78 % PP tradicinių aterosklerozės biocheminių tyrimų yra atliekami periodiškai, kas leidžia kuo anksčiau skirti gydymą ir stebėti jo poveikį. Net ir nustačius didelius lipidogramos nuokrypius, gydymas skiriamas tik 21,1 % prevencinėse programose dalyvaujančių vyrų ir 15,3 % moterų.

Nepakankamas prevencinės programos efektyvumas taip pat įrodytas tiriant lipidogramos rodiklių pokyčius per tris apsilankymus pas gydytoją. Vertinant per 1–2, 2–3 ir 1–3 apsilankymus tirtas B-Ch, MTL-Ch, DTL-Ch ir TG koncentracijas kraujyje, nebuvo gauta nė vieno statistiškai reikšmingo skirtumo. 2017 metais atlikto EUROASPIRE IV tyrimo duomenimis, pacientų, vartojančių statinus ir pasiekusių tikslinę MTL-Ch koncentraciją kraujyje, dažnis Europoje yra 21,1 %, o Lietuvoje – tik 5 % [1]. Tai rodo, kad gauti didesni rekomenduojamas normos aterosklerozės žymenų rodikliai toliau nėra koreguojami.

Prevencinėse programose dalyvaujančių pacientų lipidogramos tyrimai, rodantys didelę riziką sirgti širdies ir

kraujagyslių ligomis, bei neveiksminga prevencija reiškia, kad šių ligų paplitimo mažinimo problema dar ilgai išliks aktuali.

IŠVADOS

1. Įvertinę biocheminių aterosklerozės žymenų skirtumus tarp lyčių nustatėme, kad moterų bendrojo cholesterolio, DTL cholesterolio ir MTL cholesterolio kiekis reikšmingai didesnis. Trigliceridų, gliukozės ir C reaktyviojo baltymo koncentracijos vyrų ir moterų grupėse nesiskyrė.

2. Įvertinę biocheminių aterosklerozės žymenų pokyčius skirtingo amžiaus tiriamųjų grupėse nustatėme, kad 50–69 m. asmenų bendrojo cholesterolio (6,23 mmol/l), MTL cholesterolio (3,93 mmol/l) ir trigliceridų (1,65 mmol/l) koncentracija kraujyje yra didžiausia. 70 metų ir vyresnių tiriamųjų šie rodikliai buvo mažesni dėl dažniau skiriamo gydymo (54,5 % šios grupės tiriamųjų). Gliukozės koncentracija kraujo serume su amžiumi didėjo: mažiausia buvo tiriamųjų iki 30 m. (4,46 mmol/l), o didžiausia – 70 metų ir vyresnių (5,88 mmol/l).

3. Palyginus lipidų apykaitos rodiklius tarp asmenų, kuriems skirtas ir neskirtas gydymas, gauti statistiškai reikšmingi skirtumai. B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch koncentracija statistiškai reikšmingai didesnė pacientų, kuriems nebuvo taikytas gydymas. Tai rodo, kad gydymas yra veiksmingas, tačiau matomas ir nepageidaujamas poveikis – reikšmingas antiaterogeninio DTL-Ch sumažėjimas.

4. Net 78 % širdies ir kraujagyslių ligų prevencinėje programoje dalyvaujančių asmenų tyrimus atlieka periodiškai. Ta pati gydymo įstaiga 5 metus ir daugiau reguliariai atlieka tyrimus 50 % pacientų. Net ir nustačius didelius lipidogramos nuokrypius, gydymas skiriamas tik 21,1 % prevencinėse programose dalyvaujančių vyrų ir 15,3 % moterų. ♦

Gauta: 2018 08 10
Priimta spaudai: 2018 12 28

Summary

ANALYSIS OF BIOCHEMICAL ATHEROSCLEROSIS MARKERS AND EFFICIENCY ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES PREVENTION PROGRAM

Paulina Balsevičienė, Valerija Jablonskienė, Anželika Leus

Background. The process of atherosclerosis is chronic. We can reduce cardiovascular morbidity not only by early detection of people, who are at high risk of suffering, by effective use of prevention program funding, but also by providing effective

treatment in a timely manner. The aim of this study was to evaluate the biochemical markers of atherosclerosis and the effectiveness of cardiovascular diseases prevention program in Vilnius City.

Methods. 474 study participants were males and females between 18 to 83 years of age living in Vilnius City. In accordance to the instructions of a physician the following blood tests were performed: total cholesterol (TCH), HDL cholesterol (HDL-C), LDL cholesterol (LDL-C), triglycerides (TC), glucose and C-reactive protein (CRP).

Results. The study showed that concentrations of triglycerides, HDL-C and LDL-C were statistically significantly higher in the female group than in the male group. Meanwhile, the concentra-

tions of triglycerides, glucose and CRP statistically did not differ significantly in the male and female groups. A statistically significant difference between TC, LDL-C, triglycerides and glucose was obtained from the evaluation of biochemical atherosclerosis markers in the different age groups. Lowest values were identified in the group of subjects under the age of 30, the highest, except for glucose, in the group of subjects aged 50–69. The same institution has been regularly carrying out research on 50% of the patients for over 5 years. Even with significant Lipidogram deviations, only 21.1%

of men and 15.3% of women taking part in the prevention programs receive treatment.

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

Keywords: atherosclerosis, plasma lipidogram, glucose, C-reactive protein, prevention program.

LITERATŪRA

- Petrikonytė D, Balsytė J, Badarienė J, Rinkūnienė E, Solvjoja S, Šileikienė V, ir kt. Koronarinės širdies ligos rizikos veiksnių paplitimas ir jų korekcija EUROASPIRE IV tyrimo duomenimis. *Laboratorinė medicina* 2017; 3(75): 191–4.
- Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-913): Dėl asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programos patvirtinimo. Vilnius, 2005.
- Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-1224): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. lapkričio 25 d. įsakymo Nr. V-913 „Dėl asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programos patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2008.
- Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-281): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. lapkričio 25 d. įsakymo Nr. V-913 „Dėl asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programos patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2009.
- Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-593): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. lapkričio 25 d. įsakymo Nr. V-913 „Dėl asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programos patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2011.
- Cardiovascular diseases statistics. Eurostat, statistics explained. 2017. Prieiga per internetą: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics
- Zaleckis G. Pagrindinių laboratorinių tyrimų žinynas. Antroji pataisyta ir papildyta laida. Vilnius, 2011.
- Kučinskienė ZA. Klinikinės biochemijos ir laboratorinės diagnostikos pagrindai. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2008.
- Dukavičienė A, Hendrixson V. Pacientų, besikreipiančių į pirminės sveikatos priežiūros įstaigą, aterosklerozės rizikos veiksnių tyrimas. *Laboratorinė medicina* 2010; 3(47): 123–8.
- Burokienė N. Širdies ir kraujagyslių ligų epidemiologinių veiksnių ir geno sąveikos tyrimas: Daktaro disertacija. Biomedicinos mokslai, medicina 06B. Vilnius, 2016.
- Stone JN, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CN, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25): 3024–5.
- Bagdonaitė L, Kučinskienė ZA, Dženkevičiūtė V. Oksiduoti mažo tankio lipoproteinai – aterogenezės veiksnys ir aterosklerozės žymuo. *Laboratorinė medicina* 2011; 4(52): 193–8.
- Coj A, Kučinskienė ZA, Kasiulevičius V, Kučinskas V. Tradiciniai aterosklerozės žymenys lietuvių populiacijoje. *Laboratorinė medicina* 2013; 1(57): 29–39.
- Di Angeantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptogene S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302(18): 1993–2000.
- Banyas V. Aterosklerozės ir metabolinio sindromo patogenezės ypatumai vertinant naujus trombocitų ir uždegimo žymenis: Daktaro disertacija. Biomedicinos mokslai, medicina 06B. Vilnius, 2015.
- Nakamura M, Yokoyama S, Kayamori Y, Iso H, Kitamura A, Okamura T, et al. HDL cholesterol performance using ultracentrifugation reference measurement procedure and the designated comparison method. *Clinica Chimica Acta* 2015; 439: 185–90.
- Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effect of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids in Health and Disease* 2013; 12: 159.
- Geneat J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009; 25(10): 567–79.
- Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KAM. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clinical Science* 2011; 121(2): 43–55.
- Xu W, Chen B, Guo L, Li Z, Zhao Y, Zeng H. High-sensitivity CRP: Possible link between job stress and atherosclerosis. *Am J Industr Med* 2015; 58: 773–9.
- Eltoft A, Arntzen KA, Hansen JB, Wilsaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. C-reactive protein in atherosclerosis – a risk marker but not a causal factor? A 13-year population-based longitudinal study: The Tromsø study. *Atherosclerosis* 2017; 263: 293–300.
- Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: From improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol* 2013; 168: 5126–34.
- Kitagawa K, Hosomi N, Nagai Y, Kagimura T, Ohtsuki T, Origasa H, et al. Reduction in high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with ischemic stroke by statin treatment: Hs-CRP sub-study in J-STARS. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 1–9.
- Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prevent Med* 2014; 5(8): 927–46.
- Barter P. The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *European Heart Journal Supplements* 2005; 7(F): F4–8.
- Viigimaa M, Erglis A, Latkovskis G, Mäeots E, Petrulionienė Ž, Šlapikas R, et al. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in the Baltic states (Estonia, Latvia, and Lithuania): results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Medicina* 2014; 50: 44–53.
- Abrams J. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005; 352: 2524–33.
- Devlin TM. Textbook of biochemistry with clinical correlations. 7th ed. New York: Wiley & Sons, Inc., 2010.
- Praškevičius A, Ivanovienė L, Stasiūnienė N, Burneckienė J, Rodovičius H, Lukoševičius L, ir kt. Biochemija. Kaunas: KMU leidykla, 2003.

30. Češka R, Freiburgeris T, Vaclova M, Blaha V, Urbanova Z. Šeiminė hipercholesterolemija. Vilnius: Medicininės informacijos centras, 2018.
31. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-550): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2005.
32. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-938): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2005.
33. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-484): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2006.
34. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-137): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2007.
35. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-1018): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2007.
36. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-266): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2008.
37. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-599): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2010.
38. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-141): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2012.
39. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-1535): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2015.
40. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-538): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2016.
41. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas (V-55): Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Vilnius, 2018.
42. Valstybinė ligonių kasa. 2016 m. informacinis pranešimas. Prieiga per internetą: <http://www.vlk.lt/veikla/veiklos-sritys/prevencines-programos/sirdie-ir-kraujagysliu-ligu-prevencijos-programa>
43. Valstybinės ligonių kasos prie sveikatos apsaugos ministerijos. Prieiga per internetą: <http://www.vlk.lt/>