

Hypolipidemiká a ich vplyv na funkciu endotelu: prehľad výsledkov klinických štúdií

Lukáš Dobiaš, Monika Laššánová, Viera Kristová

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

Endotelová dysfunkcia spojená s funkčnou poruchou dilatácie ciev je jedno z prvých štadií aterosklerózy detektovateľných ešte pred vývinom morfológických cievnych zmien a predstavuje závažnú komplikáciu u pacientov s dyslipidémiou. Význam jej diagnostiky spočíva najmä v tom, že je dobrým prediktorem kardiovaskulárnych udalostí nezávisle na prítomnosti klasických kardiovaskulárnych rizikových faktorov napriek tomu, že do klinickej praxe nebola doteraz zavedená. Endotelová dysfunkcia je prítomná u pacientov s rôznymi druhmi dyslipidémií, pričom existujú viaceré dôkazy o možnosti jej ovplyvnenia prostredníctvom farmakoterapie. Mnohé hypolipidemiká majú endotelovo-protektívne vlastnosti, ktoré pravdepodobne nie sú len výsledkom ich hypolipidemického účinku, ale zároveň perspektívnymi prostriedkami pre zníženie kardiovaskulárneho rizika u dyslipidemických pacientov. Predkladaný článok sa venuje endotelovej dysfunkcii a možnostiam jej farmakologického ovplyvnenia. Cieľom je vytvoriť stručný prehľad hypolipidemik s potenciálom zmierniť alebo zvrátiť endotelovú dysfunkciu a diskutovať potenciálne mechanizmy ich endotelovo-protektívneho účinku na základe výsledkov doteraz publikovaných experimentálnych a klinických štúdií.

Kľúčové slová: endotelová dysfunkcia, hypolipidemiká, meranie vazodilatácie závislej od prietoku (FMD), statíny, ezetimib, fibráty.

Hypolipidemic drugs and their effect on endothelial function: a review of results of clinical trials

Endothelial dysfunction, the term commonly describing the impairment in its vasodilatory capacity, is the first stage of atherosclerosis which can be detected before the first morphological changes of vessels occur. It is a good predictor of cardiovascular events, independent of the presence of traditional cardiovascular risk factors. Despite this, its use has not reached widespread clinical acceptance. Endothelial dysfunction is present in patients with various types of dyslipidemia and there is a growing body of evidence that it can be reversed by various pharmacological approaches. Many hypolipidemics have been described to exert endothelium-protective effects independent of their lipid-lowering properties, which is indicative of the lowering of cardiovascular risk in dyslipidemic patients. This review article aims to discuss endothelial dysfunction, its pathophysiology, as well as hypolipidemics with a potential to reverse endothelial dysfunction and potential mechanisms of their endothelium-protective effects.

Key words: endothelial dysfunction, hypolipidemics, flow-mediated dilation (FMD), statins, ezetimibe, fibrates.

Úvod

Ateroskleróza a jej klinické dôsledky patria medzi vedúce príčiny morbidity a mortality v západných krajinách. Takmer 38 % úmrtní v roku 2012 v členských štátoch Európskej únie bolo následkom ochorení kardiovaskulárneho systému (1). Funkčné cievne poruchy, ako je endotelová dysfunkcia, sú považované za kritické kroky v ini-

ciácii, progresii a vzniku komplikácií aterosklerózy a ischemickej choroby srdca (2).

Endotelová dysfunkcia

Cievny endotel zohráva kľúčovú úlohu v regulácii cievneho tonusu, hemostázy a proliferácie buniek hladkého svalstva ciev (3). Na rôzne chemické a fyzikálne stimuly rea-

guje endotel využovaním takzvaných endotelom-produkovaných relaxačných faktorov (endothelium-derived relaxing factors, EDRFs) a endotelom-produkovaných kontrakčných faktorov (endothelium-derived contracting factors, EDCFs), ktoré fungujú ako akútne funkčné antagonisty a vykazujú protikladné účinky na bunky hladkého svalstva ciev a kontrolu ich

tonusu. Hlavným relaxačným faktorom je oxid dusnatý (NO), ktorý je fyziologicky využívaný endotelovými bunkami predovšetkým ako ich odpoveď na akútne alebo chronické zvýšenie šmykového napäťa v cievie (shear stress) (4). Tento okamžitý následok zvýšeného shear stressu je zároveň základným princípom metodiky hodnotenia funkčného stavu endotelu, ktorá je vysvetlená v ďalšej kapitole.

Pri porušenej schopnosti endotelu využívať relaxačné a zvýšenom sklon k tvorbe kontrakčných faktorov nastáva ich nerovnováha, výsledkom ktorej je endotelová dysfunkcia (5, 6), prvý krok v súťaži uholistí vedúci k rozvoju aterosklerózy (7). Spolu s endotelovou dysfunkciou je pozorovateľná zvýšená agregácia trombocytov, expresia adhéznych molekúl a hypertrofia hladkého svalstva ciev (8). Väčšina štúdií týkajúcich sa endotelovej dysfunkcie je zameraná predovšetkým na zníženú biodostupnosť NO. Príčinou môže byť znížená produkcia NO, znížená aktivácia guanylyl-cyklyáz, alebo zvýšená degradácia NO. Znížená produkcia NO môže byť následkom deficiencie substrátu a kofaktorov NO-S, ako je L-arginín alebo tetrahydrobioptérín (BH4) (9, 10), zvýšenej expresie a/alebo aktivácie endotelovej NO-syntázy (eNOS) (11), alebo zvýšenej prítomnosti endogénnych inhibítormov eNOS, najmä asymetrického dimetylarginínu (ADMA) (12).

Stupeň endotelovej dysfunkcie je spojený so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej morbidity. Porušená funkcia endotelu je prítomná pri rôznych ochoreniach a rizikových faktoroch, medzi inými pri zvýšenom oxidačnom strese (13), starnutí (14), fajčení (15), obezite (16) a hypercholesterolémii (17). Hyperlipidémia je jedným z hlavných kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Zvýšené hladiny lipoproteínov s nízkou denzitou (LDL) a triacylglycerolov (TAG), ako aj znížené hladiny lipoproteínov s vysokou denzitou (HDL) sú spojené s dysfunkciou endotelu (18–21). Mnoho intervencií, vrátane farmakologickej liečby (inhibítory renín angiotenzín aldosterónového systému (22), statíny (23), tiazolidindíony (24)), suplementačná liečba (suplementácia estrogénov (25), kofaktorov BH4 (10)), ako aj modifikácia rizikových faktorov životného štýlu pacienta (zanechanie fajčenia (26), aeróbne cvičenie (27), redukcia telesnej hmotnosti (28) a obmedzenie príjmu sodíka (29)), preukázaťne zlepšujú funkciu endotelu. Tieto zistenia naznačujú, že endotelová dysfunkcia

u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami je reverzibilný stav.

Význam hodnotenia endotelovej dysfunkcie a jej diagnostika

Z klinického hľadiska je veľmi dôležité potvrdiť, či je endotelová dysfunkcia spojená so zvýšeným rizikom výskytu kardiovaskulárnych udalostí. Existuje viacero dôkazov, že hodnotenie funkcie endotelu pomocou pletyzmografie používajúcej intraarteriálnu infúziu vazoaktívnych látok, merania vazodilatácie závislej od prietoku (flow mediated dilation, FMD) a merania reaktívnej hyperémie periférnej arteriálnej tonometriou (reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry, RH-PAT), je nezávislým prediktorem kardiovaskulárnych udalostí, určujúcim mieru kardiovaskulárneho rizika (30).

Najčastejšie používanou metodikou je práve FMD, ktorá bola použitá prvýkrát už v roku 1992 (31). FMD je dnes považovaná za spoľahlivé, neinvazívne meranie funkcie endotelu, ktorého výsledky veľmi dobre korelujú s výsledkami invazívneho merania funkcie endotelu (32). Táto metóda spočíva v ultrasonografickom meraní priemeru brachiálnej artérie za pokojových podmienok a počas odpovedi ciev na reaktívnu hyperémiu, pre posúdenie od endotelu závislej vazodilatácie. Reaktívna hyperémia je vyvolaná rýchlym uvoľnením manžety po jej počiatokom naťuknutí na suprasystolickú hodnotu počas piatich minút. Zväčšenie arteriálneho priemeru ako odpoveda na reaktívnu hyperémiu je porovnané s priemerom artérie za pokojových podmienok a vyjadrené ako percento z priemeru artérie za pokojových podmienok (% FMD) (33). Tento parameter môže byť porovnaný s vazodilatačnou schopnosťou artérie meranou po aplikácii glyceroltrinitrátu, čo je zvyčajne označované ako vazodilácia nezávislá od endotelu (34). Pomocou FMD je možné hodnotiť funkciu endotelu rezistentných artérií, na rozdiel od RH-PAT, ktorá sa používa na stanovenie funkcie endotelu v mikrocirkulácii. Výsledky meraní oboch metodik dokážateľne korelujú s funkciou endotelu v koronárnom riečisku (35, 36). Zaujímavé však je, že vzťah medzi FMD a RH-PAT nie je štatisticky významný. V štúdiu porovnávajúcej vzťah medzi funkciu endotelu hodnotenou pomocou FMD a RH-PAT, výskyt abnormálneho FMD koreloval so zvýšujúcim sa vekom a tlakom krvi, pričom

abnormálne RH-PAT korelovalo so znižujúcim sa tlakom krvi, zvyšujúcim sa prevalenciu diabetu, diabetom a fajčením (37).

Aterosklerotické lézie náchylné k trombotickým komplikáciám z dôvodu ruptúry plaku sú známe aj ako „zraniteľné plaky“. Nedávne klinické štúdie demonstrovali, že prítomnosť endotelovej dysfunkcie v koronárnom riečisku súvisí so zraniteľnými plakmi. Segmenty koronárnych artérií s porušenou funkciou endotelu sú spojené nielen s väčším nekrotickým ložiskom plaku (38, 39) a vyššou prevalenciou fibroaterómov (39), ale aj s progresiou koronárnych plakov (40, 41). Zdá sa teda, že u pacientov s prítomnou endotelovou dysfunkciou je riziko vzniku a progresie zraniteľných plakov vyššie, čo naznačuje dôležitú úlohu endotelovej dysfunkcie v progresii ischemickej choroby srdca.

Klinický význam endotelovej dysfunkcie spočíva v jej vzťahu ku zvýšenému riziku vzniku a vývoja kardiovaskulárnych udalostí (42–44). Napriek tomu doteraz žiadne liečivo nebolo schválené pre liečbu endotelovej dysfunkcie a to najmä preto, že metodika stanovovania FMD nebola rozšírená do klinickej praxe (45). Donedávna tiež chýbalo viac priamych dôkazov, že zlepšenie funkcie endotelu znižuje kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu (46). Výsledky nedávnej metaanalýzy naznačujú, že FMD brachiálnej artérie je negatívne spojené s rizikom kardiovaskulárnych udalostí, pričom už 1% zvýšenie FMD viedlo k redukcii kardiovaskulárneho rizika o 9% (47). Existuje viacero dôkazov, ktoré podporujú zavedenie hodnotenia endotelovej dysfunkcie a možnosti jej priamej liečby do praxe, čo by mohlo u pacientov bez iného manifestovaného kardiovaskulárneho ochorenia znížiť morbiditu a/alebo mortalitu.

Potenciálne využitie hypolipidemík v liečbe endotelovej dysfunkcie

Inhibítory HMG CoA-reduktázy

Statíny sú organické molekuly prvotne izolované z húb. Svoj účinok zabezpečujú blokádou enzymu 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzýmu A (HMG CoA) reduktázy, kompetitívnu inhibíciou naviazania substrátu na aktívne miesto enzymu, pre ich štruktúrnu podobnosť s HMG CoA (48). HMG CoA reduktáza je rýchlosť určujúcim enzymom v kaskáde syntézy

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

HYPOLIPIDEMIKÁ A ICH VPLYV NA FUNKCIU ENDOTELU: PREHĽAD VÝSLEDKOV KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ

mevalonátu, prekurzoru cholesterolu. Kedže signifikantné množstvo cholesterolu je v ľudskom tele produkované endogénne, inhibícia HMG CoA reduktázy statínm viedie k následnej redukcii biosyntézy cholesterolu, najmä jeho LDL frakcie (49). Antiaterogénny potenciál statínov a ich schopnosť znížiť riziko vzniku veľkej kardiovaskulárnej udalosti, potreby revaskularizácie a celkovú úmrtnosť pacientov, boli preukázané v mnohých veľkých randomizovaných klinických skúšaniach (50). Výsledkom je ich implementácia ako integrálnej súčasti liečebných postupov u pacientov v primárnej a sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení s aterosklerotickým pozadím (51).

Prvé dôkazy, že statíny môžu znížovať kardiovaskulárne riziko nezávisle na ich účinku na plazmatické koncentrácie lipidov, boli uverejnené už v roku 1998 v štúdii WOCOPS (52). Mechanizmus predpokladaného endotelovo-protektívneho účinku statínov je odvtedy predmetom intenzívneho výskumu. Vrámci endogénnej syntézy cholesterolu *de novo* je okrem mevalonátu produkovaný aj izopentenyl pyrofosfát (52). Tvorba derivátorov izoprénu, najmä geranylgeranyl pyrofosfátu (GGPP), je dôležitá pre aktivitu Rho guanozin trifosfátu (GTPáza) a procesy post-translačnej modifikácie. Aktivácia Rho kinázovej (Rho-associated protein kinase, ROCK) kaskády inaktivuje fosfatázu ľahkých reťazcov myozínu (53), destabilizuje transkripciu eNOS a inhibuje jej aktiváciu (54). Inhibícia Rho kinázy statínm bola v experimentálnych modeloch dokázaná ako jeden z mechanizmov ich endotelovo-protektívneho účinku (55). Obdobným mechanizmom môžu statíny účinkovať aj v klinických podmienkach.

Účinky statínov na funkciu endotelu boli hodnotené v mnohých klinických štúdiách u zdravých ľudí, ako aj u pacientov s hypercholesterolémiou (56–60), hypertriacylglycerolémiou (61, 62), kombinovanou hyperlipidémiou (63), manifestovanou aterosklerózou (64–67), ischemickou chorobou srdca (68–70), diabetom prvého (71) aj druhého typu (72, 73) a ochorením periférnych artérií (74). Vo väčšine týchto štúdií preukázali statíny zlepšenie FMD, ako hlavného parametra funkcie endotelu. Vo väčšine štúdií, ktoré porovnávali nízke a vysoké dávky statínu, bol tento účinok zreteľne závislý na dávke (65, 75, 76). Na druhej strane boli publikované aj štúdie, kde vzťah medzi dávkou statínu a zme-

nou FMD neboli štatisticky významný (60). Štúdie vplyvu statínov na aktivitu ROCK zisťovali nielen samotné ovplyvnenie ROCK, ale aj vzťah medzi aktivitou ROCK a FMD. Zaujímavé je, že viacero štúdií poukázalo na pozitívnu koreláciu medzi znížením aktivity ROCK a prírastkom FMD, pričom zníženie LDL s prírastkom FMD nekorelovalo (65). Rovnaká korelácia bola zistená aj v ďalšej štúdii, v ktorej bol porovnávaný hydrofilný rosuvastatin s lipofilným atorvastatinom, kde významne viac dokázal inhibovať ROCK rosuvastatin (67). Hypotézu, že statíny vykazujú endotelovo-protektívne účinky cez inhibíciu syntézy mevalonátu a následnú supresiu aktivity ROCK dokázala prospektívna randomizovaná zaslepená štúdia, ktorá porovnávala liečbu simvastatínom s ekvipotentnou kombináciou simvastatínu s ezetimibom (77).

Monoterapia simvastatínom mala u dyslipidemických pacientov za následok významné zníženie hladín LDL, aktivity ROCK, C-reaktívneho proteínu (CRP) a významné zlepšenie FMD. Redukcia aktivity ROCK korelovala so zlepšením FMD v ramene so simvastatínom v monoterapii, zatiaľ čo kombinácia simvastatínu s ezetimibom nespôsobila redukciu aktivity ROCK, napriek tomu, že po tejto terapii nastalo podobné zníženie plazmatickej koncentrácie LDL a CRP. Tieto zistenia podporujú hypotézu, že statíny vykazujú endotelovo-protektívne účinky nad rámec ich schopnosti znížovať koncentrácie cholesterolu. Okrem zlepšenia hodnôt FMD statínm u pacientov s rôznymi indikáciami bol zisťovaný aj ich vplyv na FMD u zdravých jedincov. Fluvastatin dokázal u zdanivo zdravých ľudí s porušenou funkciou endotelu zlepšiť hodnoty FMD už v subterapeutických dávkach, a tento účinok bol detektovateľný aj po skončení liečby (78). Po 6 týždňov trvajúcej liečbe atorvastatínom u pacientov s kombinovanou hyperlipidémiou bolo pozorované významné zníženie LDL a nárast FMD, pričom už 36 hodín po vysadení liečby sa FMD vrátilo na úroveň spred začiatku štúdie, zatiaľ čo plazmatické koncentrácie LDL zostali nezmenené (63). V štúdii s normocholesterolemickými jedincami, kde sa ako intervencia použil simvastatin, došlo po liečbe obdobne k významnému zlepšeniu FMD, po jej ukončení sa však tento parameter zhoršil v porovnaní so stavom pri vstupe subjektov do štúdie (79). Rizikovým faktorom negatívne ovplyvňujúcim FMD je nízka plazmatická koncentrácia HDL.

V štúdiu s 29 pacientmi s izolovanou nízkou plazmatickou koncentráciou HDL bolo zistené, že všetci vykazujú nižšie FMD v porovnaní s pacientmi s normálnou koncentráciou HDL, pričom po 4 týždne trvajúcej intervencii pravastatínom a zvýšením koncentrácie HDL sa FMD významne zvýšilo (80).

Výsledky doterajších klinických štúdií preukazujú, že terapia statínmi znižuje kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nielen u hypercholesterolémických pacientov. Statíny znižujú mortalitu u pacientov s rôznymi indikáciami a rôznymi hladinami cholesterolu, pričom sa predpokladá, že ich pleiotropné účinky nie sú iba následkom ich cholesterol-znižujúceho účinku. Niektoré potenciálne prospešné pleiotropné účinky statínov môžu byť výsledkom ich endotelovo-protektívneho účinku, ovplyvnenia zápalových procesov a spomalenia vývoja aterómov prostredníctvom stabilizácie aterosklerotických plakov. Mechanizmus, akým sa tak deje by mal byť podkladom pre farmakologický model vývoja nových terapeutických stratégii, cieľených na zníženie kardiovaskulárnej mortality u rizikových skupín pacientov bez prítomnej dyslipidémie.

Deriváty kyseliny fibrovej

Fibráty zlepšujú mnohé aspekty aterogénnej dyslipidémie predovšetkým u diabetických pacientov. Ich hlavný mechanizmus účinku je aktivácia receptora typu alfa aktivovaného peroxidomovým proliferátorom (PPAR α), ktorý je preferenčne exprimovaný v tkanicích pečene, svalov, obličiek a srdca, kde sú voľne mastné kyseliny oxidované. Jeho aktivácia zvyšuje expresiu génov potrebných pre oxidáciu mastných kyselín a lipoproteínov, ako aj expresiu lipoproteínevej lipázy v pečeni a znižuje koncentrácie apolipoproteínu C (apoC)-III. Koncentrácie TAG sú ďalej znižované aktiváciou PPAR α a zvyšovaním intravaskulárneho metabolizmu lipidov. Výsledkom je zníženie koncentrácie TAG a lipoproteínov s veľmi nízkou denzitou (VLDL), čo vedie ku zvýšenej koncentrácií HDL (81). Pri niektorých fibrátoch, napríklad u nás často používanom fenofibráte, pozorujeme duálny mechanizmus účinku, ktorý zahrňa taktiež aktiváciu PPAR γ . Duálny PPAR agonizmus má pri úprave diabetickej dyslipidémie potenciálnu výhodu prevyšujúcu selektívnu aktiváciu PPAR z dôvodu efektívnejšieho znižovania koncentrácie voľných mastných kyselín

(81). Výsledky štúdie DAIS naznačovali, že liečba fenofibrátom v porovnaní s placebo znižuje u diabetických pacientov koncentrácie LDL a TAG, zvyšuje koncentrácie HDL a spomaľuje progresiu aterosklerózy (82). Vo veľkej randomizovanej klinickej štúdii FIELD publikovanej neskôr však nemal fenofibrát na celkovú úmrtnosť vplyv, napriek tomu že dokázal v porovnaní s placebo významne znížiť koncentráciu LDL a TAG, zvýšiť koncentráciu HDL a znížiť množstvo nefatálnych kardiovaskulárnych udalostí (127). Navyše výsledky štúdie ACCORD, v ktorej bolo randomizovaných viac ako 5 tisíc pacientov s diabetom druhého typu nepotvrdili hypotézu, že liečba pacientov kombináciou simvastatínu s fenofibrátom zníži výskyt kardiovaskulárnych udalostí v porovnaní s monoterapiou simvastatinom (128). U diabetických pacientov je často prítomná charakteristická aterogénna dyslipidémia s typicky zníženými koncentráciami HDL a zvýšenými koncentráciami TAG a LDL, čo zvyšuje kardiovaskulárne riziko u týchto pacientov. HDL je všeobecne považovaný za kardioprotektívny lipoproteín, ktorého dôležitosť bola potvrdená epidemiologickými štúdiami demonštrujúcimi negatívnu koreláciu medzi plazmatickou koncentráciou HDL a zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom (83–85). Výsledky metaanalýzy navyše naznačujú, že účasť zvýšenej koncentrácie TAG na miere kardiovaskulárneho rizika nie je závislá od koncentrácie HDL (86).

Narozdiel od statínov, ktorých účinky na funkciu endotelu sú detailne študované, informácie o účinkoch fibrátov na endotelovú dysfunkciu sú značne obmedzené a vzťahujú sa najmä na hypertriacylglycerolému, kombinovanú hyperlipidému a diabetes mellitus. Fenofibrát je účinný v znižovaní koncentrácie LDL a je schopný modifikovať transport cholesterolu k jeho distribúcii cez väčšie a menej aterogénne častice (87). U zdravých jedincov s nízkou koncentráciou HDL a vysokou koncentráciou TAG bola už v minulosti popísaná endotelová dysfunkcia (88), napriek tomu niektoré štúdie tento vzťah nepotvrdili (89, 90). Zlepšenie funkcie endotelu po aplikácii fibrátov bolo popísané u pacientov s diabetom druhého typu (91–93), hypertriacylglycerolému (94, 95), a kombinovanou hyperlipidému (87, 96). Štúdia Ghaniho a kolektívu zistila významné zlepšenie FMD po liečbe fenofibrátom u pacientov s diabetom druhého typu, u ktorých bola prítomná typická,

resp. zmiešaná hyperlipidémia v porovnaní so stavom pred liečbou (93). Zaujímavé však bolo zistenie, že u pacientov s typickou hyperlipidémiou bolo pozorované zvýšenie priemeru brachialnej artérie za pokojových podmienok, zatiaľ čo u pacientov so zmiešanou hyperlipidémiou takáto zmena nenastala. Podľa autorov štúdie, by toto zlepšenie mohlo byť vysvetlené úpravou inzulínovej rezistencie prostredníctvom zlepšenia metabolizmu sacharidov. Vzhľadom na fakt, že nízke koncentrácie HDL korelujú u pacientov s porušenou funkciou endotelu (20), možným vysvetlením endotelovo-protektívneho účinku fibrátov by mohlo byť ovplyvnenie plazmatickej koncentrácie HDL. Zlepšenie FMD však so zmenou plazmatických koncentrácií lipidov, vrátane HDL a TAG, v doteraz publikovaných štúdiách nekorelovalo (93, 97–98). Viaceré štúdie tiež zistili významné zníženie koncentrácie zápalových markerov ako sú adhézne molekuly (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1), či CRP po liečbe fibrátmi (93, 95, 96). Vzťah medzi zmenou hladín týchto markerov a mierou funkcie endotelu po liečbe fibrátmi však nie je jasný.

Z výsledkov doterajších štúdií sa zdá, že fibráty môžu mať pozitívny vplyv na endotelovú dysfunkciu, či už v monoterapii, alebo v kombinácii so statínnimi. Tieto zistenia však bude potrebné doplniť ďalšími klinickými štúdiami s väčším súborom sledovaných pacientov, a tiež objasniť konkrétny mechanizmus tohto účinku. Dôležité je tiež zistiť, či benefit súčasnej terapie statínom a fibrátom v podobe zlepšenej funkcie endotelu prevyšuje možné riziká tejto liečby.

Inhibitory absorpcie cholesterolu

Ezetimib je hypolipidemikum, ktoré účinkuje prostredníctvom selektívnej inhibície intestinálnej resorpcie cholesterolu a fytosterolov (99). Zníženie objemu cholesterolu transportovaného chylomikrónmi do pečene (100), vyústi do kompenzačnej up-regulácie pečeňových LDL-receptorov a zníženia plazmatickej koncentrácie LDL (101). Okrem toho ezetimib priaznivo ovplyvňuje koncentrácie TAG, HDL, apolipoproteínu B (ApoB) a CRP (102). Komerčne je dostupný v monoterapii, alebo v kombinácii so statínnimi. Aj keď ezetimib samotný znížuje koncentráciu cholesterolu o 15–20 %, v kombinácii so statínnimi zvyšuje ich potenciál o ďalších 20 % (103). Zlepšenie funkcie endotelu statínnimi je spájané s ich zásahom do metabolizmu mevalo-

nátu, no ezetimib je hypolipidemikum, ktoré do tohto metabolizmu nezasahuje (104). Ezetimib pri súčasnom použití s nízkou dávkou statínu ponúka podobné možnosti zníženia koncentrácie LDL ako vysoká dávka statínu (105). Okrem toho ezetimib významne znižuje preprandiálnu aj postprandiálnu hyperlipidémiu prostredníctvom supresie produkcie syntézy intestinálnych chylomikrónov (106). Postprandiálna hyperlipidémia je fyziologický fenomén opakujúci sa počas dňa vždy po príjme potravy obsahujúcej viac tukov, ako sú aktuálne požiadavky organizmu. Bolo dokázané, že v tomto prípade lipoproteíny bohaté na TAG indukujú prechodnú endotelovú dysfunkciu (107), čo prispieva ku vzniku a vývoju aterosklerózy. 4 týždne trvajúca liečba ezetimibom u pacientov s prítomnou postprandiálnou endotelovou dysfunkciou významne potlačila postprandiálne zvýšenie plazmatickej koncentrácie triacylglycerolov, apoB-48 a potlačila vznik prechodnej endotelovej dysfunkcie. Vplyv ezetimibu na endotelovú dysfunkciu bol hodnotený v niekoľkých klinických štúdiach s kontroverznými výsledkami (58, 64, 108–110). Kombinácia ezetimibu so statínnimi u pacientov s ischemickou chorobou srdca a zároveň prítomnou hypertriacylglycerolémiou, významne zlepšila FMD, zatiaľ čo u pacientov na monoterapii statínom sa FMD nezmenilo (62). Zlepšenie FMD v tejto štúdii pozitívne korelovalo so znížením plazmatickej koncentrácie TAG. Viaceré štúdie porovnávali účinok ezetimibu so statínnimi. Ekviotentné dávky ezetimibu a pravastatínu u pacientov s hypercholesterolémiou zlepšovali FMD štatistiky rovnako významne, z čoho autori štúdie usúdili, že zlepšenie funkcie endotelu môže byť vysvetlené redukciami plazmatickej koncentrácie cholesterolu (58). V štúdiu Kurobeho a kolektívu však bolo zistené, že zlepšenie funkcie endotelu po terapii ezetimibom nekoreluje so zmenou plazmatickej koncentrácie LDL. V tejto štúdii tiež ezetimib významne zvyšoval koncentráciu HDL a adiponektínu (110). Adiponektín je proteín, ktorý vyzkazuje antiaterogénne účinky najmä prostredníctvom zvyšovania biodostupnosti NO a jeho výšie koncentrácie sú spájané s lepšou funkciou endotelu (111). V mnohých štúdiach zaoberajúcich sa statínnimi bolo rameno s ezetimibom použité na porovnanie za účelom overenia ich pleiotropných účinkov. V prospektívnej randomizovanej zaslepenej štúdii Liu a kolektívu, znížila vysoká dávka simvastatínu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

HYPOLIPIDEMIKÁ A ICH VPLYV NA FUNKCIU ENDOTELU: PREHĽAD VÝSLEDKOV KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ

u dyslipidemických pacientov aktivitu ROCK a zlepšila FMD štatisticky významne viac, ako ekvipotentná dávka simvastatínu s ezetimibom (81). V štúdiu u pacientov s metabolickým syndrómom kombinácia atorvastatínu s ezetimibom zlepšila FMD významne viac ako monoterapia strednou dávkou atorvastatínu, pričom kombinovaná terapia mala za následok významne väčšie zníženie plazmatickej koncentrácie celkového cholesterolu a TAG. Metaanalýza randomizované kontrolovaných štúdií porovnávajúcich účinok

vysokej dávky statínu s kombináciou nízkej dávky statínu s ezetimibom zistila, že oba terapeutické režimy majú rovnaký vplyv na endotelovú dysfunkciu (112).

Prehľad klinických štúdií zaobrájúcich sa účinkom hypolipidemík na endotelovú dysfunkciu dokumentuje tabuľka číslo 1.

Záver

Najdôležitejšia pre zníženie morbidity a mortality u pacientov s hyperlipidémiou je modi-

fikácia a liečba tradičných rizikových faktorov. Miera endotelovej dysfunkcie je však z hľadiska prognózy vývoja kardiovaskulárnych udalostí riziková nezávisle na ich prítomnosti. V prospech zavedenia hodnotenia funkcie endotelu do klinickej praxe hovoria pribúdajúce dôkazy o korelácii endotelovej dysfunkcie a rizika vývoja kardiovaskulárnych udalostí. Mnohé hypolipide-miká preukázateľne zlepšujú funkciu endotelu nielen pri rôznych patologických stavoch a prítomnosti kardiovaskulárnych rizikových faktorov,

Tabuľka 1. Klinické štúdie účinkov hypolipidemík na endotelovú dysfunkciu

Indikácia	Liečivo	Marker funkcie endotelu	Referencie
Ateroskleróza	atorvastatín	FMD↑, hsCRP↓, ROCK↓	66, 67
	pitavastatín	FMD↑, IMT↓	64
	rosuvastatín	FMD↑, hsCRP↓, ROCK↓, ADMA↓,	65–67, 113
Hypercholesterolémia	atorvastatín	FMD↑, hsCRP↓, ROCK↓, ADMA↓, BH4/BH2↑, vWF↓, PGF2α↑, VCAM-1↓, ICAM↑	56, 59, 61*, 114, 115
	ezetimib	FMD↑, MDA-LDL↓, adiponectin↑	58, 110
	fluvastatín	FMD↑, hsCRP↓, IL-18↓, MMP-9↓	117
	pitavastatín	FMD↑, gp91 ^{phox}	60
	pravastatín	FMD↑	58
	rosuvastatín	FMD↑	118
	simvastatín	ADMA↑	119
Hypertriglyceridémia	ezetimib	FMD↑	62
	fenofibrát	FMD↑, apoB↓, hsCRP↓, adiponectin↑	94, 95
Fajčenie	atorvastatín	FMD↑	120, 121
Kardiomyopatia	atorvastatín	FMD↑, LVEF↑, ICAM-1↓, CRP, vWF↓	122
Kombinovaná hyperlipidémia	fenofibrát	FMD↑/↓**, CRP↓, IL-1↓	96, 87**
Metabolický syndróm	fenofibrát	FMD↑	123
Nízka koncentrácia HDL	pravastatín	FMD↑	80
Normocholesterolémia	ezetimib	FMD↑	124
	fluvastatín	FMD↑	78
	pravastatín	FMD↓	124
	simvastatín	FMD↑	79
Obezita	ezetimib	FMD↓	108
	simvastatín	FMD↓	108
Ochorenie koronárnych artérií	atorvastatín	FMD↓, IMT↓	74
	ezetimib	FMD↑, EPC↓	68, 70
	simvastatín	EPC↓	70
Srdcové zlyhávanie	atorvastatín	FMD↑, EPC↑, MMP-9↓	75, 125
	ezetimib	FMD↓	126
	rosuvastatín	FMD↑	126
STEMI	rosuvastatín	FMD↑	76
T1DM	atorvastatín	FMD↑, PAI-1↓, hs-CRP↓, vWF↑	71
T2DM	atorvastatín	RH-PAT↓	72
	ezetimib	RH-PAT↑, FMD↑	72, 73
	ciprofibrát	FMD↑	92
	fenofibrát	FMD↑, apoB-100↓, hs-CRP↑	91, 93

↑ zlepšuje (marker), ↓ znižuje (marker), = ‡ nemení (marker)

ADMA – asymetrický dimethylarginin; apoB – apolipoproteín B, apoB-100 – apolipoproteín B-100, BH4/BH2 – tetrahydrobiopterin/7,8-dihydrobiopterin ratio, CRP – C-reaktívny proteín, EPC – endotelové progenitorové bunky (endothelial progenitor cells), FMD – meranie vazodilatácie závislej od prietoku (flow mediated dilation), gp91^{phox} – membránovo viazaná podjednotka NADPH oxidázy (membrane-bound NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxidase subunit), hsCRP – vysoko senzitívny C-reaktívny proteín (high-sensitive C-reactive protein), ICAM-1 – intracelulárna adhezívna molekula-1 (intercellular adhesion molecule-1), IL-18 – interleukín-18, IMT – hrúbka intíma-média (intima-media thickness), LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory (left ventricular ejection fraction), MDA-LDL – malondialdehydom modifikovaný LDL-lipoproteín (malondialdehyde-modified low-density lipoprotein), MMP-9 – matrix metallopeptidáza-9, PAI-1 – aktivátor plazminogénového inhibitora-1 (plasminogen activator inhibitor-1), PGF2α – prostaglandín F2α, ROCK – rho-asociována proteínkinázá (rho-associated protein kinase), STEMI – infarkt myokardu s eleváciou segmentov ST (ST Elevation myocardial infarction), T1DM – diabetes mellitus typu 1, T2DM – diabetes mellitus typu 2, VCAM-1 – vaskulárna celulárna adhezívna molekula (vascular cell adhesion molecule-1), vWF – von Willebrandov faktor; *Štúdia (61) sledovala účinok liečby u pacientov s ochorením koronárnych artérií a zároveň prítomnou hypercholesterolémiou; **Štúdia (87) zistila nesignifikantné zvýšenie parametra FMD

ale aj u zdravých jedincov. Zlepšenie funkcie endotelu takto pozitívne vplýva na morbiditu a mortalitu pacientov. Spomedzi hypolipidemík účinkom na endotelovú dysfunkciu vynikajú statíny. Ich vplyv na morbiditu a mortalitu dokázateľne koreluje s ovplyvnením endotelovej dysfunkcie a zdá sa, že existuje dostatok dôkazov pre potvrdenie ich predpokladaného mechanizmu endotelovo-protectívneho účinku, ktorý by mohol byť podkladom pre vývoj nových tera-

peutických stratégii. Fibráty sú podľa výsledkov doteraz publikovaných štúdií prospéšné najmä u pacientov s diabetom a u vysokorizikových pacientov. Pre potvrdenie tohto účinku sú potrebné ďalšie klinické štúdie, najmä z dôvodu nedostatočne veľkého súboru doteraz sledovaných pacientov. U ezetimibu je zaujímavý jeho prospéšný účinok na postprandiálnu lipidému. Kombinácia ezetimibu s nízkou dávkou statínov má v porovnaní s monoterapiou vysokou

dávkou statínu podobný účinok na dysfunkciu endotelu, čo môže byť zaujímavé u rizikových pacientov, ktorí netolerujú vysoké dávky statínov. Potenciálny benefit použitia farmakoterapie s endotelovo-protectívnymi účinkami u niektorých skupín pacientov je zrejmý. Pre jej zaviedenie do praxe je potrebné rozšírenie a standarizácia diagnostiky funkcie endotelu do klinickej praxe a definovanie terapeutických postupov v prípade zistenej dysfunkcie endotelu.

LITERATÚRA

1. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics.
2. Iantorno M, Weiss RG. Using advanced noninvasive imaging techniques to probe the links between regional coronary artery endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 2014; 24(4): 149–156.
3. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(2): 168–175.
4. Yan C, Huang A, Kaley G, Sun D. Chronic high blood flow potentiates shear stress-induced release of NO in arteries of aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H3105–H3110.
5. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006; 113: 1708–1714.
6. Lee R, Channon KM, Antoniades CH. Therapeutic Strategies Targeting Endothelial Function in Humans: Clinical Implications. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10: 77–93.
7. Féletoú, M. Vanhoutte, P.M. EDHF: The Complete Story, 2006; 1–298. CRC Taylor and Francis, Boca Raton.
8. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletoú M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009; 196: 193–222.
9. Zhou MS, Kosaka H, Tian RX, Abe Y, Chen QH, Yoneyama H, Yamamoto A, Zhang L. L-Arginine improves endothelial function in renal artery of hypertensive Dahl rats. *J Hypertens.* 2001; 19: 421–429.
10. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Tetrahydrobiopterin enhances forearm vascular response to acetylcholine in both normotensive and hypertensive individuals. *Am J Hypertens.* 2002; 15: 326–332.
11. Sessa WC. Regulation of endothelial derived nitric oxide in health and disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005; 100: 15–18.
12. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2032–2037.
13. Conti V, Corbi G, Simeon V, Russomanno G, Manzo V, Ferrara N, Filippelli A. Aging-related changes in oxidative stress response of human endothelial cells. *Aging Clin Exp Res.* 2015; 27(4): 547–553.
14. Puzserova A, Illovska V, Balis P, Slezák P, Bernatova I. Age-related alterations in endothelial function of femoral artery in young SHR and WKY rats. *Biomed Res Int.* 2014; 658479.
15. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(3): 509–515.
16. van Guilder GP, Hoetzer GL, Dengel DR, Stauffer BL, DeSouza CA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in normotensive and normoglycemic obese adult humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 310–313.
17. Aubin MC, Lajoie C, Clément R, Gosselin H, Calderone A, Perrault LP. Female rats fed a high-fat diet were associated with vascular dysfunction and cardiac fibrosis in the absence of overt obesity and hyperlipidemia: therapeutic potential of resveratrol. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 325(3): 961–968.
18. Kullo IJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1413–1426.
19. Chowienzyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet* 1992; 340: 1430–1432.
20. Kuvin JT, Pater AR, Sidhu M. Relation between high-density lipoprotein cholesterol and peripheral vasomotor function. *Am J Cardiol* 2003; 92: 275–279.
21. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Kolovou GD, Mikhailidis DP. Triglycerides and vascular risk: insights from epidemiological data and interventional studies. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 320–327.
22. Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, Taddei S, Salvetti A. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 501–506.
23. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial function arterial stiffness and lipid lowering drugs. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 1143–1160.
24. Martens FM, Rabelink TJ, op't Roodt J, de Koning EJ, Visseren FL. TNF-alpha induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversibly by the PPAR-gamma agonist pioglitazone. *Eur Heart J* 2006; 27: 1605–1609.
25. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al. Relationship between the angiotensin-converting enzyme genotype and forearm vasodilator response to estrogen replacement therapy in postmenopausal. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1529–1535.
26. Kato T, Umeda A, Miyagawa K, et al. Varenicline-assisted smoking cessation decreases oxidative stress and restores endothelial function. *Hypertens Res* 2014; 37: 655–658.
27. Goto C, Higashi Y, Kimura M, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation* 2003; 108: 530–535.
28. Sasaki S, Higashi Y, Nakagawa K, et al. A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 302–309.
29. Bragulat E, de la Sierra A, Antonio MT, Coca A. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 444–448.
30. Garcia MMO; Lima PRP; Correia LCL. Prognostic value of endothelial function in patients with atherosclerosis: systematic review. *Arq Bras. Cardiol.* 2012; 99(3): 857–865.
31. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
32. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrange D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26(5): 1235–1241.
33. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS: Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilation: A tutorial. *Hypertension* 2010; 55(5): 1075–1085.
34. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Lipid Lowering Agents and the Endothelium: An Update after 4 Years. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10: 33–41.
35. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 2137–2141.
36. Takase B, Hamabe A, Satomura K, Akima T, Uehata A, Matsui T, et al. Comparable prognostic value of vasodilator response to acetylcholine in brachial and coronary arteries for predicting long-term cardiovascular events in suspected coronary artery disease. *Circ J* 2006; 70: 49–56.
37. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS et al. Relation of Brachial and Digital Measures of Vascular Function in the Community The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011; 57: 390–396.
38. Lavi S, Bae JH, Rihal CS, Prasad A, Barsness GW, Lennon RJ, et al. Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques. *Heart*. 2009; 95: 1525–1530.
39. Sawada T, Emoto T, Motoji Y, Hashimoto M, Kageyama H, Terashita D, et al. Possible association between non-invasive parameter of flow-mediated dilatation in brachial artery and whole coronary plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2013; 166: 613–620.
40. Gössl M, Yoon MH, Choi BJ, Rihal C, Tilford JM, Reierian M, et al. Accelerated coronary plaque progression and endothelial dysfunction: Serial volumetric evaluation by IVUS. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7: 103–104.
41. Yoon MH, Reierian M, Mario G, Rihal C, Gulati R, Lennon R, et al. Long-term endothelin receptor antagonism attenuates coronary plaque progression in patients with early atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 1316–1321.
42. Widlansky ME, Gokee N, Keaney JF Jr, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(7): 1149–1160.
43. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*. 2003; 108(17): 2049–2053.
44. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005; 111(3): 363–368.
45. Drobna V, Janková S, Tisoňová J, Dukát A, Kristová V, Mačugová A, et al. Perorálne antidiabetiká a ich vplyv na endotelovú dysfunkciu. *Klin Farmakol Farm.* 2011; 25(1): 35–40.
46. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(4): 323–330.
47. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013; 168(1): 344–351.
48. Istvan ES and Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292: 1160–1164.
49. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins and vein graft failure in coronary bypass surgery. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 172–180.

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

HYPOLIPIDEMIKÁ A ICH VPLYV NA FUNKCIU ENDOTELU: PREHĽAD VÝSLEDKOV KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ

50. Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Smith GD et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (1): CD004816.
51. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CNB, Eckel RH, Goldberg AC, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 63(25): 2889–2934.
52. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation.* 1998; 97(15): 1440–1445.
53. Somlyo AV. New roads leading to Ca²⁺ sensitization. *Circ Res.* 2002; 91(2): 83–84.
54. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem.* 1998; 273: 24266–24271.
55. Nishimatsu H, Suzuki E, Satonaka H, Takeda R, Omata M, Fujita T, et al. Endothelial dysfunction and hypercontractility of vascular myocytes are ameliorated by fluvastatin in obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: H1770–H1776.
56. Lario FC, Miname MH, Tsutsui JM, Santos RD, Kowatsch I, Sbano JC, et al. Atorvastatin treatment improves myocardial and peripheral blood flow in familial hypercholesterolemia subjects without evidence of coronary atherosclerosis. *Echocardiography.* 2013; 30(1): 64–71.
57. Tulmac M, Simsek V, Tireli E, Sahin O, Yildirim N, Doğru MT, et al. Single high dose atorvastatin does not ameliorate endothelial function and large arterial stiffness in dyslipidemic patients without atherosclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16(6): 824–828.
58. Grigore L, Raselli S, Garlaschelli K, Redaelli L, Norata GD, Pirlillo A, Catapano AL. Effect of treatment with pravastatin or ezetimibe on endothelial function in patients with moderate hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(3): 341–346.
59. Vladimirova-Kitovaa LG, Deneva-Koychevab TI. The effect of simvastatin on asymmetric dimethylarginine and flow-mediated vasodilation after optimizing the LDL level – A randomized, placebo-controlled study. *Vascular Pharmacology.* 2012; 56(3–4): 122–130.
60. Yan HM, Zhao J, Ma DZ, Wang H, Wang J, Wang ZH, et al. The effect of pitavastatin calcium on endothelial dysfunction induced by hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12(10): 1463–1471.
61. Nagashima H, Endo M. Pitavastatin prevents postprandial endothelial dysfunction via reduction of the serum triglyceride level in obese male subjects. *Heart Vessels.* 2011; 26(4): 428–434.
62. Yunoki K, Nakamura K, Miyoshi T, Enko K, Kubo M, Murakami M. Impact of hypertriglyceridemia on endothelial dysfunction during statin ± ezetimibe therapy in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011; 108(3): 333–339.
63. Taneva E, Borucki K, Wiens L, Makarova R, Schmidt-Lucke C, Luley C, et al. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am J Cardiol.* 2006; 97(7): 1002–1006.
64. Zhao J, Yan HM, Li Y, Wang J, Han L, Wang ZH, et al. Pitavastatin calcium improves endothelial function and delays the progress of atherosclerosis in patients with hypercholesterolemia. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015; 16(5): 380–387.
65. Liu B, Zhang JY, Cao HM, Wang Q, Wang HB. Effect of rosuvastatin on ROCK activity, endothelial function, and inflammation in Asian patients with atherosclerosis. *Intern Med.* 2012; 51(10): 1177–1182.
66. Liu B, Cao HM, Li GY, Liu M, Feng J, Li J, et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity and endothelial function in patients with atherosclerosis. *J Int Med Res.* 2011; 39(6): 2314–2322.
67. Rawlings R, Nohria A, Liu PY, Donnelly J, Creager MA, Ganz P, et al. Comparison of effects of rosuvastatin (10 mg) versus atorvastatin (40 mg) on rho kinase activity in caucasian men with a previous atherosclerotic event. *Am J Cardiol.* 2009; 103(4): 437–441.
68. Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, et al. A comparison of the efficacy of combined ezetimibe and statin therapy with doubling of statin dose in patients with remnant lipoproteinemia on previous statin therapy. *J Cardiol.* 2012; 60(1): 12–17.
69. Ostad MA, Eggeling S, Tschentscher P, Schwedhelm E, Böger R, Wenzel P, et al. Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose atorvastatin compared to combined low dose atorvastatin and ezetimibe: results of the CEZAR study. *Atherosclerosis.* 2009; 205(1): 227–232.
70. Pesaro ADP, Serrano CV, Katz M, Marti L, Fernandes JL, Parra PRG, et al. Increasing Doses of Simvastatin Versus Combined Ezetimibe/Simvastatin Effect on Circulating Endothelial Progenitor Cells. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2013; 18(5): 447–452.
71. Kondracka E, Galicka-Latala D, Cieslik G, Rostoff P, Fedak D, Sieradzki J, et al. Effect of atorvastatin on endothelial function and inflammation in long-duration type 1 diabetic patients without coronary heart disease and arterial hypertension. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(9): 719–725.
72. Sugiyama S, Jinnouchi H, Hieshima K, Kurinami N, Suzuki T, Miyamoto F, et al. A pilot study of ezetimibe vs. atorvastatin for improving peripheral microvascular endothelial function in stable patients with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2015; 14: 37.
73. Kurozumi A, Okada Y, Mori H, Kobayashi T, Masuda D, Yamashita S, et al. Detrimental effects of high-fat diet loading on vascular endothelial function and therapeutic efficacy of ezetimibe and statins in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2016. [Epub ahead of print].
74. Spring S, Simon R, van der Loo B, Kovacevic T, Brockes C, Rousson V, et al. High-dose atorvastatin in peripheral arterial disease (PAD): effect on endothelial function, intima-media-thickness and local progression of PAD. An open randomized controlled pilot trial. *Thromb Haemost.* 2008; 99(1): 182–189.
75. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, Chrysanthou C, Zaromitidou M, Kioufis S, et al. Dose-dependent effects of short term atorvastatin treatment on arterial wall properties and on indices of left ventricular remodeling in ischemic heart failure. *Atherosclerosis.* 2013; 227(2): 367–372.
76. Egede R, Jensen LO, Hansen HS, Antonsen L, Hansen KN, Junker A, et al. Effect of intensive lipid-lowering treatment compared to moderate lipid-lowering treatment with rosuvastatin on endothelial function in high risk patients. *Int J Cardiol.* 2012; 158(3): 376–379.
77. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, Chen JH, Liao JK. Evidence for Statin Pleiotropy in Humans: Differential Effects of Statins and Ezetimibe on Rho-Associated Coiled-Coil Containing Protein Kinase Activity, Endothelial Function, and Inflammation. *Circulation.* 2009; 119(1): 131–138.
78. Lunder M, Janić M, Habjan S, Sabović M. Subtherapeutic, low-dose fluvastatin improves functional and morphological arterial wall properties in apparently healthy, middle-aged males—a pilot study. *Atherosclerosis.* 2011; 215(2): 446–451.
79. Chen H, Ren JY, Liu X, Wu B, Qiao ZG, Zhang FF. The effects of simvastatin withdrawal on brachial artery endothelial function in healthy normocholesterolemic men. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2008; 47(2): 117–120.
80. Higashi Y, Matsuoka H, Umei H, Sugano R, Fujii Y, Soga J, et al. Endothelial function in subjects with isolated low HDL cholesterol: role of nitric oxide and circulating progenitor cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 298(2): E202–209.
81. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J.* 2005; 150(5): 859–870.
82. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001; 357: 905–910.
83. Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis.* 1988; 8: 207–211.
84. Turner RC, Millns H, Neil HA. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 1998; 316: 823–828.
85. Rubins HB, Robins SJ, Collins D. Gemfibrozil for the 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.
86. Abdel-Maksoud, Madha F, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med.* 2003; 2: 325–334.
87. Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Haas T, Simek J, Ceska R, Hradec J. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial--FAT). *Cardiovasc Res.* 2001; 52(2): 290–298.
88. Lundman P, Eriksson M, Schenck-Gustafsson K, Karpe F, Tornvall P. Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation.* 1997; 96: 3266–3268.
89. Chowiwczyk PJ, Watts GF, Wierzbicki AS, Cockcroft JR, Brett SE, Ritter JM. Preserved endothelial function in patients with severe hypertriglyceridemia and low functional lipoprotein lipase activity. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 964–968.
90. Gaenzer H, Sturm W, Neumayr G, Kirchmair R, Ebenbichler C, Ritsch A, Foger B, Weiss G, Patsch JR. Pronounced postprandial lipemia impairs endothelium-dependent dilation of the brachial artery in men. *Cardiovasc Res.* 2001; 52: 509–516.
91. Hamilton SJ, Chew GT, Davis TM, Watts GF. Fenofibrate improves endothelial function in the brachial artery and forearm resistance arterioles of statin-treated Type 2 diabetic patients. *Clin Sci (Lond).* 2010; 118(10): 607–615.
92. Evans M, Anderson RA, Graham J, Ellis GR, Morris K, Davies S, Jackson SK, Lewis MJ, Frenneaux MP, Rees A. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces post-prandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2000; 101(15): 1773–1779.
93. Ghani RA, Bin Yaacob I, Wahab NA, Zainudin S, Mustafa N, Sukor N, Wan Mohamud WN, Kadir KA, Kamaruddin NA. The influence of fenofibrate on lipid profile, endothelial dysfunction, and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with typical and mixed dyslipidemia. *J Clin Lipidol.* 2013; 7(5): 446–453.
94. Capell WH, DeSouza CHA, Poirier P, Bell ML, Stauffer BL, Weil KM, et al. Short-Term Triglyceride Lowering With Fenofibrate Improves Vasodilator Function in Subjects With Hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2003; 23: 307–313.
95. Koh KK, Han SH, Quon MJ, Ahn JY, Shin EK. Beneficial Effects of Fenofibrate to Improve Endothelial Dysfunction and Raise Adiponectin Levels in Patients With Primary Hypertriglyceridemia. *Diabetes Care.* 2005; 28(6): 1419–1424.
96. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Cheng CC, Chen MF, Lee YT. Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis.* 2003; 170(2): 315–323.
97. Playford DA, Watts GF, Best JD, Burke V. Effect of fenofibrate on brachial artery flow mediated dilation in Type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 1254–1257.
98. Belfort R, Berria R, Cornell J, Cusi K. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 829–836.
99. Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Terahakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6: 447–470.
100. van Heek M, Compton DS, Davis HR. The cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases diet-induced

- hypercholesterolemia in monkeys. *Eur J Pharmacol.* 2001; 415(1): 79–84.
- 101.** Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(11): 1901–1938.
- 102.** Smith SC, Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2006; 113(19): 2363–2372.
- 103.** Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2002; 105(21): 2469–2475.
- 104.** Gupta EK, Ito MK. Ezetimibe: the first in a novel class of selective cholesterol-absorption inhibitors. *Heart Dis.* 2002; 4(6): 399–409.
- 105.** Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003; 107(19): 2409–2415.
- 106.** Masuda D, Nakagawa-Toyama Y, Nakatani K. Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest.* 2009; 39: 689–698.
- 107.** Norata GD, Grigore L, Raselli S. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis.* 2007; 193: 321–327.
- 108.** Westerink J, Deanfield JE, Imholz BP, Spiering W, Basart DC, Coll B, et al. High-dose statin monotherapy versus low-dose statin/ezetimibe combination on fasting and post-prandial lipids and endothelial function in obese patients with the metabolic syndrome: The PANACEA study. *Atherosclerosis.* 2013; 227(1): 118–124.
- 109.** Bulut D, Hanefeld C, Bulut-Streich N, Graf C, Mügge A, Specker M. Endothelial function in the forearm circulation of patients with the metabolic syndrome – effect of different lipid-lowering regimens. *Cardiology.* 2005; 104(4): 176–180.
- 110.** Kurobe H, Aihara K, Higashida M, Hirata Y, Nishiya M, Matsuka Y, et al. Ezetimibe Monotherapy Ameliorates Vascular Function in Patients with Hypercholesterolemia Through Decreasing Oxidative Stress. *J Atheroscler Thromb.* 2011; 18(12): 1080–1089.
- 111.** Yoo JK, Hwang MH, Luttrell MJ, Kim HK, Meade TH, English M, et al. Higher levels of adiponectin in vascular endothelial cells are associated with greater brachial artery flow-mediated dilation in older adults. *Exp Gerontol.* 2015; 63: 1–7.
- 112.** Ye Y, Zhao X, Zhai G, Guo L, Tian Z, Zhang S. Effect of high-dose statin versus low-dose statin plus ezetimibe on endothelial function: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012; 17(4): 357–365.
- 113.** Kurtoglu E, Balta S, Sincer I, Altas Y, Atas H, Yilmaz M, et al. Comparison of effects of rosuvastatin versus atorvastatin treatment on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hyperlipidemia having coronary artery disease. *Angiology.* 2014; 65(9): 788–793.
- 114.** Kurtoglu E, Balta S, Sincer I, Altas Y, Atas H, Yilmaz M, et al. Comparison of effects of rosuvastatin versus atorvastatin treatment on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hyperlipidemia having coronary artery disease. *Angiology.* 2014; 65(9): 788–793.
- 115.** Takeda M, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Takaya T, Nakajima K, et al. Plasma tetrahydrobiopterin/dihydrobiopterin ratio: a possible marker of endothelial dysfunction. *Circ J.* 2009; 73(5): 955–962.
- 116.** Brown SL, Raal FJ, Panz VR, Stevens BA, Veller MG. High-dose atorvastatin therapy is required for significant improvement of endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolaemic patients. *Cardiovasc J S Afr.* 2004; 15(2): 70–75.
- 117.** Leu HB, Chen JW, Wu TC, Ding YA, Lin SJ, Charng MJ. Effects of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on serum levels of interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9 in patients with hypercholesterolemia. *Clin Cardiol.* 2005; 28(9): 423–428.
- 118.** Takase B, Hattori H, Tanaka Y, Nagata M, Ishihara M. Anti-sympathetic action enhances statin's pleiotropic effects: the combined effect of rosuvastatin and atenolol on endothelial function. *Int Angiol.* 2014; 33(1): 27–34.
- 119.** Päivä H, Laakso J, Lehtimäki T, Isomustajärvi M, Ruokonen I, Laaksonen R. Effect of high-dose statin treatment on plasma concentrations of endogenous nitric oxide synthase inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003; 41(2): 219–222.
- 120.** Cao XZ, Luo ZR, Zhang HM, Cai JQ. Effect of atorvastatin on vascular endothelial function in moderately nicotine-dependent smokers. *Genet Mol Res.* 2014; 13(2): 2698–2702.
- 121.** Agewall S, Hernberg A. Atorvastatin normalizes endothelial function in healthy smokers. *Clin Sci (Lond).* 2006; 111(1): 87–91.
- 122.** Liu M, Wang F, Wang Y, Jin R. Atorvastatin improves endothelial function and cardiac performance in patients with dilated cardiomyopathy: the role of inflammation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009; 23(5): 369–376.
- 123.** Kilicarslan A, Yavuz B, Guven GS, Atalar E, Sahiner L, Beyazit Y, et al. Fenofibrate improves endothelial function and decreases thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor concentration in metabolic syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008; 19(4): 310–314.
- 124.** Nochioka K, Tanaka S, Miura M, Zhulanqiqige do E, Fukumoto Y, Shiba N, et al. Ezetimibe improves endothelial function and inhibits Rho-kinase activity associated with inhibition of cholesterol absorption in humans. *Circ J.* 2012; 76(8): 2023–2030.
- 125.** Oikonomou E, Siasos G, Zaromitidou M, Hatzis G, Mourouzis K, Chrysanthou C, et al. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients. *Atherosclerosis.* 2015; 238(2): 159–164.
- 126.** Gounari P, Tousoulis D, Antoniades C, Kampoli AM, Stougiannos P, Papageorgiou N, et al. Rosuvastatin but not ezetimibe improves endothelial function in patients with heart failure, by mechanisms independent of lipid lowering. *International Journal of Cardiology.* 2010; 142(1): 87–91.
- 127.** The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 1849–1861.
- 128.** The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1563–1574.