



*Συνδυασμός δύο διαφορετικών κατηγοριών καρδιο-προστατευτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Ρ. Καλαϊτζίδης¹
Π. Παπαοστόλου¹
Δ. Σταγκίκας²
Θ. Παναγιωτοπούλου²
Σ. Ξηρομερίτη¹

Χ. Γεωργίου¹
Π. Γκαρτζονίκα¹
Κ. Παππάς²
Β. Τσιμιχόδημος²
Ο. Μπαλάφα¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Περισσότερο από το 40% των υπέρτασικών ασθενών εμφανίζει δυσλιπιδαιμία. Η συχνή συνύπαρξή τους οδήγησε τους ερευνητές να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ των δύο καταστάσεων. Το σύστημα ρενίνης-αγγιολτενσίνης (RAS) διαδραματίζει κεντρικό ρόλο και στις δύο οντότητες. Η αγγιολτενσίνη II εμφανίζει υπερπλαστικές, προοξειδωτικές και προφλεγμονώδεις δράσεις που σχετίζονται με τη δυσλιπιδαιμία. Αυτές οι δράσεις περιλαμβάνουν την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών, την έκφραση φλεγμονωδών κυτοκινών, την ενεργοποίηση και προσκόλληση μονοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκαλείται είναι το αρχικό βήμα που οδηγεί σε έναν καταρράκτη αντιδράσεων και στην ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής νόσου. Οι παρεμβάσεις με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE Inhibitors) και τους αναστολείς των AT1 υποδοχέων της αγγιολτενσίνης II (ARBs) έχουν θετική επίδραση στην αναστολή των αθηροσκληρωτικών αλλαγών. Η χορήγηση στατινών περιορίζει τις αρνητικές επιδράσεις της ενεργοποίησης του RAS συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και της αυξημένης έκφρασης φλεγμονωδών δεικτών. Η θεραπεία των ασθενών με συνδυασμένη χρήση αναστολέων RAS και στατινών μπορεί, μέσω της διατήρησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας, να ενισχύσει την καρδιαγγειακή προστασία και τον κίνδυνο για αθηροσκληρωτική νόσο. Τα ευεργετικά αποτελέσματα με τη μακροπρόθεσμη αναστολή του RAS και τη χρήση στατινών οφείλονται σε πληθυσμιακές δράσεις και είναι ανεξάρτητα από τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και τη δυσλιπιδαιμία.

Λέξεις-κλειδιά: Υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σύστημα ρενίνης-αγγιολτενσίνης, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, αναστολείς των AT1 υποδοχέων της αγγιολτενσίνης, στατίνες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνύπαρξη της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας έχει ένα επιπρόσθετο αποτέλεσμα στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τη θνησιμότητα^{1,2}.

Τα άτομα με δυσλιπιδαιμία και υπέρταση εμφανίζουν πολύ αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (υφιστάμενη καρδιαγγειακή νόσος ή 10ετής κίνδυνος >15%)³. Περισσότερο από το 40% των υπέρτασι-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων ² Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Καλαϊτζίδης, Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννινα 451 10 • Τηλ.: 265 102 653 • Fax: 2651 099 395 • E-mail: rigaska@gmail.com

κών ασθενών εμφανίζει υπερχοληστερόλαια και αμφότερες οι δύο καταστάσεις έχουν ως αποτέλεσμα την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και συνεπώς την αθηροσκλήρωση^{4,5}. Η συχνή συνύπαρξη των δύο καταστάσεων οδήγησε τους ερευνητές να διερευνήσουν τις σχέσεις μεταξύ των δύο συνθηκών στον άνθρωπο και σε πειραματικά μοντέλα.

Αναγνωρίζεται ότι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) διαδραματίζει κεντρικό ρόλο και στις δύο οντότητες. Η αγγειοτενσίνη II, ο πρωταρχικός παράγοντας δράσης του RAS, είναι ένας ισχυρός αγγειοσυσταλτικός παράγοντας, του οποίου η αναστολή βελτιώνει την υπέρταση σε πολλούς ασθενείς. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που υποστηρίζουν τις υπερχοληστερόλαιες, προοξειδωτικές και προφλεγμονώδεις δράσεις της αγγειοτενσίνης II που σχετίζονται με την υπερχοληστερόλαια⁶. Αυτές οι δράσεις περιλαμβάνουν την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών, την έκφραση φλεγμονωδών κυτοκινών, την ενεργοποίηση και προσκόλληση μονοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (VSMCs)⁷. Η εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι το αρχικό βήμα που προκαλεί έναν καταρράκτη αντιδράσεων και οδηγεί στην ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής νόσου⁶. Υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι παρατηρείται μια σημαντική διασταυρούμενη αντίδραση (cross-talk) μεταξύ αυτών των καταστάσεων μέσω ενεργοποίησης του RAS⁸.

Οι παρεμβάσεις με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE Inhibitors), τους αναστολείς των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs) ή τους αναστολείς της ρενίνης έχουν θετική επίδραση στην αναστολή των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων. Επιπρόσθετα, η χρήση αναστολέων αναγωγής της HMG-CoA (στατίνες), οι οποίες αναστέλλουν τη σύνθεση της χοληστερόλης, περιορίζει τις αρνητικές επιδράσεις της ενεργοποίησης του RAS συμπεριλαμβανομένων του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων και της αυξημένης έκφρασης φλεγμονωδών δεικτών. Τα ευεργετικά αποτελέσματα που αναφέρθηκαν με τη μακροπρόθεσμη αναστολή του RAS ή/και τη χρήση στατίνης πιστεύεται ότι οφείλονται σε πλειοτροπικές δράσεις και είναι πιθανότερο να είναι ανεξάρτητα από τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και τη δυσλιπιδαιμία. Η θεραπεία των ασθενών με μια συνδυασμένη χρήση αναστολέων RAS και στατίνων μπορεί, μέσω της διατήρησης της ενδοθηλιακής λει-

τουργίας, να ενισχύσει την καρδιαγγειακή προστασία και τον κίνδυνο για αθηροσκλήρωση⁹.

Πειραματικά μοντέλα αρτηριοσκληρωτικής νόσου έχουν ήδη δοκιμαστεί με συνδυασμένη θεραπεία αναστολέα RAS και στατίνης. Σε πειραματικά μοντέλα ποντικών με αθηροσκλήρωση που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία έναντι μονοθεραπείας, αναμφισβήτητα διαπιστώθηκαν επιπρόσθετες μειώσεις στο μέγεθος της αθηροσκληρωτικής πλάκας, τη δημιουργία ελεύθερων ριζών και τις κυκλοφορούσες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Επιπλέον, και σε κλινικές μελέτες, που αφορούν δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων η χρήση του συνδυασμού RAS και στατίνης σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας εμφάνισε θετικά αποτελέσματα. Η χορήγηση του συνδυασμού αποκλεισμού RAS και στατίνης εμφανίζει αντιπηκτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Μελέτες σε πειραματόζωα με ηπατική και νεφρική νόσο υποστηρίζουν επίσης τα οφέλη από τον συνδυασμό της δράσης του αποκλεισμού του RAS και της αναστολής της αναγωγής του HMG-CoA και αναδεικνύουν την πιθανή μελλοντική τους χρήση.

A. Η δυσλιπιδαιμία ενισχύει τη δράση της αγγειοτενσίνης II

Οι προσπάθειες για να εξηγηθεί η συχνή συννοσηρότητα της υπέρτασης και της υπερχοληστερόλαιας οδήγησαν στο να θεωρηθεί το σύστημα RAS ως ένας σημαντικός σύνδεσμος μεταξύ των δύο καταστάσεων. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αυξημένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL-C) σχετίζεται με την αύξηση της έκφρασης του γονιδίου του AT1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II στα αγγειακά κύτταρα των λείων μυϊκών ινών¹⁰. Επιπρόσθετα, η δυσλιπιδαιμία προκαλεί υπερ-έκφραση του AT1 υποδοχέα, ενισχύει τη δράση της αγγειοτενσίνης και αυξάνει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης¹¹. Τα επίπεδα της LDL-C επηρεάζουν άμεσα την ευαισθησία στη δράση της αγγειοτενσίνης II¹². Επιπρόσθετα, έχει δειχθεί ότι σε νεαρούς άνδρες με επίπεδα LDL-C σε φυσιολογικό εύρος τιμών, οι αυξημένες τιμές της LDL-C συσχετίστηκαν με μια πιο αυξημένη ανταπόκριση των αγγείων στη δράση της αγγειοτενσίνης II¹³.

B. Η αγγειοτενσίνη II συσχετίζεται με αθηρογόνες διεργασίες και προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη

Η αγγειοτενσίνη II εμφανίζει πολλαπλές, προοξειδωτικές και προφλεγμονώδεις δράσεις που έχουν ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών ανεξάρτητα από τον τύπο του αγγειακού τοιχώματος⁶. Η δράση της αγγειοτενσίνης II στα μακροφάγα ενισχύει τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκφρασης του γονιδίου της HMG CoA αναγωγάσης με πιο πιθανό τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων¹⁴. Επιπρόσθετα, τα αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσίνης II στους ιστούς και στην κυκλοφορία οδηγούν στην αυξημένη οξείδωση της LDL-C μέσω ενεργοποίησης της οξειδάσης NADP / NADPH, της παραγωγής ριζών υπεροξειδίου και της αποικοδόμησης του μονοξειδίου του αζώτου^{15,16}.

Αντίθετα, ο αποκλεισμός του AT1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II φαίνεται να μειώνει τις αθηροσκληρωτικές ιδιότητες ακόμη και σε απουσία μείωσης των επιπέδων της χοληστερόλης στο πλάσμα λόγω των ισχυρών αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων¹⁶. Η ενεργοποίηση ενός συγκεκριμένου ενδοθηλιακού υποδοχέα για την ox-LDL (LOX-1) από μικρές συγκεντρώσεις αγγειοτενσίνης II οδηγεί στην εναπόθεση Ox-LDL στα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών VSMCs¹⁷ και προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση¹⁸. Ο συγκεκριμένος υποδοχέας LOX-1 προάγει επίσης τον σχηματισμό τριχοειδών με τη βοήθεια του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF)¹⁹. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η αγγειοτενσίνη II επάγει την πρόσληψη, την υπο-ενδοθηλιακή διήθηση των μονοκυττάρων²⁰ και την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών στο αγγειακό τοίχωμα²¹. Ειδικότερα, η αγγειοτενσίνη II προάγει την αθηρογένεση μέσω της επίδρασής της στον μεταβολισμό των πρωτεογλυκανών στα VSMCs και αυτή η παραγωγή πρωτεογλυκάνης εμφανίζει υψηλή συγγένεια δέσμευσης για την LDL-C του πλάσματος⁷.

Πειραματικά δεδομένα *in vitro* και *in vivo* έδειξαν ότι η αγγειοτενσίνη II ρυθμίζει την πρωτεΐνη που σχετίζεται με τον υποδοχέα (LRP1) ο οποίος εισάγει στο κύτταρο τους εστέρες χοληστερόλης από τη συνδεδεμένη με τη θεμέλια ουσία συσσωρευμένη LDL (extracellular matrix-bound aggregated LDL). Αυτά

τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται *in vivo* σε πειραματικά μοντέλα τρωκτικών και μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων⁸.

Γ. Η χορήγηση στατίνων αντιστρέφει τις επιζήμιες επιδράσεις της ενεργοποίησης του RAS

Πρωταρχικός στόχος της υπολιπιδαιμικής θεραπείας με τη χρήση στατινών είναι η μείωση της LDL-C²². Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι στατίνες πέρα από την επίδρασή τους στη σύνθεση της χοληστερόλης μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω παρεμβολών που εξασθενίζουν τις διαδικασίες ενεργοποίησης του συστήματος RAS. Έχειδειχθεί ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης εξασθενεί τον χημειοτακτισμό των μονοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα και μπορεί να αποτρέψει την υπερβολική συσσώρευσή τους κατά τη διάρκεια της αθηρογένεσης^{23,24}. Είναι επίσης σημαντικό ότι οι στατίνες αναστέλλουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών^{25,26}, την οξείδωση της LDL-C²⁷, περιορίζουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των VSMC²⁸ και βελτιώνουν την απελευθέρωση του ενδοθηλιακού NO με ταυτόχρονη απενεργοποίηση των O₂⁻²⁹. Έχειδειχθεί ότι η χορήγηση πιταβαστατίνης εμφανίζει προστατευτικές δράσεις και περιορίζει την αναδιαμόρφωση (remodeling) των καρδιακών αγγείων που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II μέσω της αναστολής της οδού σηματοδότησης του αυξητικού παράγοντα TGF-β -Smad 2/3 (Transforming growth factor beta) και μέσω της καταστολής του οξειδωτικού στρες. Παρ' όλο που αναφέρθηκε ότι οι στατίνες ενεργοποιούν το σύστημα eNOS και οι καρδιαγγειακές επιδράσεις των στατινών μπορεί να οδηγούν στην ενεργοποίηση του eNOS, σε πειραματικά μοντέλα ποντικών eNOS - / - , η πιταβαστατίνη εμφανίζει προστατευτικές δράσεις κατά της καρδιαγγειακής και νεφρικής ανεπάρκειας³⁰. Επιπρόσθετα, μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση στατινών καταστέλλει την έκφραση του υποδοχέα AT1 στα λεία μυϊκά κύτταρα¹¹. Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με στατίνη έχει παρατηρηθεί μια μείωση της προφλεγμονώδους οξειδωτικής λειτουργικής απόκρισης και της έκφρασης των AT1 υποδοχέων στα πρωτογενή πολυμορφοκύτταρα λευκοκύτταρα. Η μείωση των AT1 υπο-

δοχέων με τη χορήγηση στατίνης μπορεί να συμβάλει στην ομαλοποίηση της ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων η οποία λαμβάνει χώρα στην προκλινική φάση της αθηροσκλήρωσης³¹. Σε πειραματόζωα, η επίδραση των στατινών στην ενεργοποίηση του συστήματος RAS περιλαμβάνει επίσης την αναστολή της επαγόμενης από την αγγειοστενσίνη υπερτροφικής ανάπτυξης των καρδιακών μυοκυττάρων³² και την μείωση της επαγόμενης από την αγγειοτασίνη II αύξησης της δραστηριότητας του NF-κB, ενός παράγοντα μεταγραφής με σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή των λείων μυϊκών κυττάρων³³.

Δ1. Ο αποκλεισμός του RAS επιβραδύνει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης

Ο αποκλεισμός του RAS μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και εμπλέκει μηχανισμούς που σχετίζονται και μηχανισμούς που δεν σχετίζονται με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Η χορήγηση ενός ARB ή ACE inhibitor επιβραδύνει τις αθηρωματικές διεργασίες. Ένας αντιφλεγμονώδης μηχανισμός των αποκλειστών του RAS στη δημιουργία αθηρογένεσης είναι η εξασθένηση της προσκόλλησης των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων μέσω της τροποποίησης του ενδοκυτταρικού ψευδαργύρου³⁴. Μελέτη σε υπερτασικά ποντίκια έδειξε ότι η χορήγηση λοσαρτάνης βελτίωσε τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, μείωσε τον τραυματισμό του ενδοθηλίου και τον αριθμό των ενεργοποιημένων κυκλοφορούντων μονοκυττάρων που προσκολλούνται στο ενδοθήλιο σε σύγκριση με τα πειραματόζωα που έλαβαν φυσιολογικό ορό³⁵. Επιπρόσθετα, η χορήγηση λοσαρτάνης για χρονικό διάστημα έξι εβδομάδων μείωσε σημαντικά την έκταση της εναπόθεσης λίπους στην αορτή, στα στεφανιαία και στις καρωτιδικές αρτηρίες των πιθήκων που έλαβαν δίαιτα υψηλής χοληστερόλης. Τέλος, η χορήγηση λοσαρτάνης μείωσε σημαντικά την οξείδωση της LDL-C και κατέστειλε τους παράγοντες ενεργοποίησης των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα. Το αντι-αθηρογόνο αποτέλεσμα που παρατηρείται με τον αποκλεισμό του AT1 υποδοχέα εμφανίζεται χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και την ολική χοληστερόλη του πλάσματος³⁶. Ένας άλλος ARB, η ολμεσαρτάνη, που χορηγήθηκε μαζί με δίαιτα υψηλής χοληστερόλης σε πιθήκους για 6-18 μήνες, μεί-

ωσε επίσης σημαντικά την περιοχή της αθηροσκληρωτικής βλάβης στη θωρακική αορτή σε σύγκριση με τους πιθήκους που έλαβαν placebo, ενώ η πίεση του αίματος και εδω παρέμεινε αμετάβλητη³⁷. Οι Takai et al. απέδειξαν την κατασταλτική επίδραση και της ολμεσαρτάνης στον λιπώδη ιστό σε πιθήκους που έλαβαν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε χοληστερόλη⁹.

Σε κουνέλια τα οποία έλαβαν δίαιτα με υψηλή χοληστερόλη, η διέγερση του γονιδίου LOX-1 στον αθηροσκληρωτικό ιστό παρεμποδίστηκε με τη χορήγηση ενός ARB³⁸. Επιπρόσθετα, η χορήγηση ενός ARB μείωσε την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας και σταθεροποίησε τις υπάρχουσες πλάκες σε ποντίκια με γονιδιακή έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης E³⁹. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η χορήγηση ιρβεσαρτάνης προκαλεί τη μείωση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας ανεξάρτητα από την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο πλάσμα με μηχανισμούς που θα μπορούσαν να σχετίζονται με την αναστολή του AT1 υποδοχέα, αναστέλλοντας το οξειδωτικό στρες και τη μεταγωγή του σήματος της φλεγμονής προκαλώντας μείωση της έκφρασης των φλεγμονωδών κυτοκινών⁴⁰.

Σε πειραματόζωα, οι αναστολείς της ρενίνης μπορούν επίσης να αποτρέψουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Σε πειραματικά ποντίκια (2-kidney, 1-clip) με γονιδιακή έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης E, η χορήγηση αλισκιρénης εμφανίζει αντι-αθηροσκληρωτική δράση και προκαλεί σημαντική μείωση του όγκου της αθηροσκλήρωσης ανεξάρτητα από τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι η χορήγηση αλισκιρénης αύξησε σημαντικά τα λεία μυϊκά κύτταρα σε σύγκριση με τη χορήγηση ιρβεσαρτάνης⁴¹. Σε συνδυασμό με την επίδραση στη βελτίωση της βιοδραστικότητας του NO και στη σταθεροποίηση του eNOS, τα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η χορήγηση αλισκερénης μειώνει τους δείκτες της φλεγμονής και της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης και καταστέλλει την ανάπτυξη του σχηματισμού αθηροσκληρωτικών πλακών σε πειράματα με κουνέλια Watanabe που πάσχουν από κληρονομική δυσλιπιδαιμία⁴².

Δ2. Κλινικές ενδείξεις που υποστηρίζουν τον αποκλεισμό του RAS στη θεραπεία της α-

θηροσκήρωσης

Η χορήγηση των φαρμάκων που αναστέλλουν τον άξονα RAS σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση συσχετίστηκε με την καταστολή της δημιουργίας ελευθέρων ριζών και τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Σε νορμοτασικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο χωρίς σημαντική δυσλιπιδαιμία, η χορήγηση κιναπρίλης, ενός ACE Inhibitor, αποκατέστησε την ενδοθηλιακή ανταπόκριση στη χορήγηση ακετυλοχολίνης⁴³. Η βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας επιβεβαιώθηκε επίσης με τη χορήγηση ραμπρίλης, η οποία βελτίωσε σημαντικά τις δυνατότητες πεζοπορίας σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο⁴⁴. Επιπλέον, οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των ACE Inhibitors αποδείχθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα όπου η χορήγηση ραμπρίλης για 8 εβδομάδες πάνω στην τρέχουσα θεραπεία βελτίωσε σημαντικά την ενδοθηλιακή λειτουργία σε αυτούς τους ασθενείς⁴⁵.

Η μελέτη για την υπερηχογραφική αξιολόγηση των μεταβολών του πάχους της καρωτίδας σε ασθενείς που έλαβαν ραμπρίλη και βιταμίνη E (SECURE study), μια υπο-μελέτη της μελέτης HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) έδειξε ότι η μακροχρόνια θεραπεία με ραμπρίλη είχε ευεργετική επίδραση στην εξέλιξη της καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης⁴⁶.

Η χορήγηση λωσαρτάνης ανέτρεψε την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με τη βελτίωση της διαθεσιμότητας αρτηριακού NO σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση⁴⁷. Σε νορμοτασικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο η χορήγηση ιβεσαρτάνης μείωσε την οξειδωση της LDL-C και την ικανότητα δέσμευσης των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα⁴⁸.

Στη μελέτη MORE (Multicentre Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation) σε ασθενείς με υπέρταση και καρωτιδική αθηροσκλήρωση διαπιστώθηκαν συγκρίσιμες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης και της πάχυνσης του μέσου χιτώνα των καρωτιδών με τη χορήγηση ολμεσαρτάνης και ατενολόλης. Ωστόσο, η χορήγηση ολμεσαρτάνης σημείωσε επιπρόσθετα και μια μείωση στον όγκο των καρωτιδικών πλακών που υποδηλώνει αντι-αθηροσκληρωτική δράση ανεξάρτητα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης⁴⁹.

E. Η θεραπεία με αποκλεισμό του RAS + στατίνη

μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε μεγαλύτερο βαθμό από τις μονοθεραπείες

Δημοσιευμένες μελέτες δείχνουν σαφώς το πρόσθετο όφελος του συνδυασμού αποκλεισμός RAS / στατίνης για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με υπέρταση. Αρκετές μελέτες σε πειραματικά μοντέλα αγγειακών βλαβών και αθηροσκλήρωσης υποστηρίζουν ότι η συνδυασμένη θεραπεία με αναστολέα ACE ή ARB και με στατίνη μειώνει τους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Σε πολλές περιπτώσεις, τα οφέλη της συνδυαστικής θεραπείας φαίνεται να είναι ανεξάρτητα από τις αλλαγές στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ή της χοληστερόλης.

Σε υπεртаσικούς νατριοευαίσθητους αρουραίους, η χορήγηση πραβαστατίνης ενίσχυσε τα αγγειακά προστατευτικά αποτελέσματα της ολμεσαρτάνης, όπως αποδεικνύεται από τις βελτιώσεις στους δείκτες της αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας και της αναδιαμόρφωσης των στεφανιαίων αρτηριών πέραν εκείνων που παρατηρήθηκαν μόνο με τη χορήγηση του ARB⁵⁰.

Σε πειραματικά μοντέλα ποντικών η χορήγηση χαμηλής δόσης βαλσαρτάνης μαζί με τη χορήγηση φλουβαστατίνης κατέστειλε τον σχηματισμό νεοϊντιμας και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων χωρίς καμία επίδραση στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ή της χοληστερόλης στο πλάσμα⁵¹. Σε πειραματόζωα με γονιδιακή έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης E που τράφηκαν με δίαιτα υψηλής χοληστερόλης ο συνδυασμός χαμηλής δόσης φλουβαστατίνης και χαμηλής δόσης βαλσαρτάνης καταστέλλει αποτελεσματικά το μέγεθος της αθηροσκληρωτικής βλάβης, την εναπόθεση λιπιδίων και την παραγωγή υπεροξειδίου. Το ανασταλτικό αποτέλεσμα καθώς και οι μεταβολές στην πίεση αίματος ή στα επίπεδα χοληστερόλης δεν παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση του κάθε σκευάσματος σε μονοθεραπεία⁵². Σε συμφωνία με τα παραπάνω ευρήματα, έχει δειχτεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση κανεσαρτάνης και ροσουβαστατίνης σε πειραματόζωα με γονιδιακή έλλειψη της apo-E και δίαιτα υψηλής χοληστερόλης μείωσε την αθηροσκλήρωση σε μεγαλύτερη έκταση από ό,τι η κανεσαρτάνη και η ροσουβαστατίνη ως μονοθεραπεία⁵³. Σε πειρα-

ματικά μοντέλα αθηροσκλήρωσης σε ποντίκια, η χορήγηση ατορβαστατίνης που προστέθηκε σε έναν αναστολέα ACE ή ARB εμφάνισε επιπρόσθετες μειώσεις σε συστηματικούς δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβανομένης της ζελατινολυτικής δραστηριότητας της MMP-9 (Matrix metalloproteinase 9), της IL-6 και της IL-10⁵⁴.

Σε πειραματόζωα με νατριοευαίσθητη υπέρταση η χορήγηση πραβαστατίνης ενίσχυσε σημαντικά τη χαλάρωση του αγγειακού τοιχώματος, τη στεφανιαία αναδιαμόρφωση και την αγγειακή προστατευτική επίδραση της ολμεσαρτάνης παρά το γεγονός ότι δεν είχε επίδραση στην αρτηριακή πίεση του αίματος και στα λιπίδια του πλάσματος⁵⁰. Η ταυτόχρονη χορήγηση πραβαστατίνης και ολμεσαρτάνης είναι επίσης πιο ευεργετική για την υποστροφή της υπερτροφίας των καρδιακών κυττάρων, την καρδιακή ίνωση και την ελάττωση των καρδιακών αρρυθμιών σε σύγκριση με τη χορήγηση του κάθε σκευάσματος ξεχωριστά⁵⁵.

Σε πειραματικά δεδομένα, ο συνδυασμός αναστολής του RAS και αναστολής της αναγωγής του HMG-CoA φαίνεται να μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και να καταστέλλει την εξέλιξη της αθηρογόνου πλάκας σε ασθενείς με υπέρταση και στεφανιαία νόσο. Οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση που έλαβαν συνδυασμό φλουβαστατίνης και βαλσαρτάνης για 1 εβδομάδα εμφάνισαν βελτίωση της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαιμίας και μείωση των μεταγευματικών ινωδολυτικών και φλεγμονωδών δεικτών. Και εδώ η αντι-αθηρογόνος δράση ήταν ανεξάρτητη από τις μεταβολές στα λιπίδια του πλάσματος και τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και ήταν πολύ μεγαλύτερη από τη δράση του κάθε σκευάσματος ξεχωριστά⁵⁶. Η ταυτόχρονη χρήση στατινών και αντιυπερτασικών φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε έναν καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς με δυσλιπιδαιμία^{57,58}. Η αντιυπερτασική δράση των στατινών είναι εμφανής ακόμη και σε νορμοτασικά άτομα⁵⁹. Σε μελέτη σε ασθενείς με υπέρταση και δυσλιπιδαιμία ο συνδυασμός υψηλής δόσης βαλσαρτάνης και σιμβαστατίνης οδήγησε σε μια αποτελεσματικότερη μείωση της LDL-C και της αρτηριακής πίεσης⁶⁰.

Σε post hoc ανάλυση της μελέτης GREACE (The Greek atorvastatin and coronary heart disease

evaluation), μιας μελέτης δευτερογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου, φάνηκε ότι η συνδυασμένη θεραπεία με ατορβαστατίνη και έναν ACE Inhibitor οδήγησε σε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με τη χορήγηση του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά κατά την τριετή παρακολούθηση⁶¹. Μεταξύ των ασθενών με στεφανιαία νόσο που υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ενδοαυλικής πρόθεσης (stent) όσοι έλαβαν σε συνδυασμό ARB και στατίνης ήταν λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν στεφανιαία επαναστένωση εντός 6 μηνών σε σύγκριση με όσους έλαβαν ARB ή μονοθεραπεία με στατίνες⁶². Σε άνδρες με στεφανιαία νόσο, η προσθήκη ατορβαστατίνης στην καθιερωμένη θεραπεία με κιναιπρίλη για 4 εβδομάδες φαίνεται ότι είχε καλύτερο αντιπηκτικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με τον ACE Inhibitor. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε επιπρόσθετο όφελος όταν η κιναιπρίλη προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία με στατίνες⁶³. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη CABG (Coronary Artery Bypass Grafting) εμφάνισαν μικρότερες ενδείξεις φλεγμονής όταν υποβλήθηκαν σε συνδυασμό υψηλών δόσεων ενός αναστολέα ACE και μιας στατίνης ξεκινώντας 3-4 εβδομάδες πριν από τη διαδικασία. Όσοι έλαβαν είτε το ένα είτε το άλλο σκεύασμα αύξησαν τους δείκτες φλεγμονής IL-6 και TNF⁶⁴.

ΣΤ. Πειραματικές μελέτες με ηπατική και νεφρική νόσο που υποστηρίζουν τη συνεργική δράση του αποκλεισμού του RAS και της αναστολής της αναγωγής του HMG-CoA

Τα δεδομένα από πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι η προσθήκη μιας στατίνης σε έναν αναστολέα ARB ή ACE Inhibitor μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με ηπατική ή νεφρική νόσο που δεν ανταποκρίνονται πλήρως στον αποκλεισμό του RAS. Σε πειραματικό μοντέλο νεφρίτιδας Heymann σε ποντίκια, η χορήγηση σιμβαστατίνης για 10 μήνες είχε πολύ περιορισμένη επίδραση στην ελάττωση της πρωτεϊνουρίας, ενώ η λισινοπρίλη δεν είχε καμία. Ωστόσο, ο συνδυασμός τους μείωσε σημαντικά την πρωτεϊνουρία. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός της σιμβαστατίνης με τη λισινοπρίλη βελτίωσε σημαντικά τη σπειροματοσκλήρωση, τη σωληναριακή βλάβη και τη διάμεση φλεγμονή σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία⁶⁵. Ο τριπλός συνδυασμός με έναν

ACE Inhibitor, έναν ARB και μια στατίνη στο ίδιο μοντέλο είχε ως αποτέλεσμα την πλήρη αναστροφή της πρωτεϊνουρίας και την επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου⁶⁶. Φαίνεται ότι η επόμενη εποχή της νεφροπροστασίας θα είναι η εξατομικευμένη θεραπεία για τη μείωση της πρωτεϊνουρίας, όπου ο συνδυασμός ενός αναστολέα του RAS με μια στατίνη θα συμβάλει στο θεραπευτικό αποτέλεσμα⁶⁷. Σε πειραματικά μοντέλα αρσενικών αρουραίων Wistar η χορήγηση στατίνης μείωσε την ηπατική φλεγμονή που προκαλείται από τη δράση της αγγειοτενσίνης II στο ήπαρ⁶⁸. Επιπρόσθετα η προσθήκη της στατίνης στον ARB κατέστειλε σημαντικά την έκφραση του TGF-β1 και μείωσε την ίνωση που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση του ARB ως μονοθεραπεία. Στη μελέτη αυτή η μονοθεραπεία με στατίνη δεν είχε κανένα αποτέλεσμα⁶⁹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία συχνά συνυπάρχουν και η συνύπαρξή τους αυξάνει κατά πολύ τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της υπέρτασης και της αρτηριοσκλήρωσης μπορεί να οδηγήσει στη λογική της χορήγησης του συνδυασμού ενός αναστολέα του RAS με μια στατίνη, στοχεύοντας στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε μια προσπάθεια για μια περαιτέρω βελτίωση της καρδιαγγειακής και της νεφρικής λειτουργίας ιδιαίτερα για άτομα που είναι ανθεκτικά στις υπάρχουσες θεραπείες.

SUMMARY

Kalaitzidis R, Papapostolou P, Stagikas D, Panagiotopoulou Th, Xiromeriti S, Georgiou Ch, Gkartzonika P, Pappas K, Tsimixodimos V, Balafa O

Combination of two different categories of cardio-protective drugs for the treatment of cardiovascular risk

Arterial Hypertension 2020; 29: 126-135.

More than 40% of hypertensive patients develop dyslipidaemia. Their frequent co-existence has led researchers to investigate the relationship between the two situations. The renin-angiotensin system (RAS) plays a central role in both entities. Angiotensin II exhibits hyperplastic, pro-oxidative and pro-inflammatory effects associated with dyslipidemia. These actions include increased production of free radicals, expression of inflammatory cytokines, activation and adhesion of monocytes, and proliferation of vascular

smooth muscle cells. The endothelial dysfunction is the initial step leading to a cataract reaction and the development of atherosclerotic disease.

Treatment with converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and angiotensin II AT1 receptor (ARBs) inhibitors have a positive effect on the inhibition of atherosclerotic lesions. Administration of statins limits the negative effects of RAS activation including proliferation of vascular smooth muscle cells and increased expression of inflammatory markers.

Treatment of patients with a combined use of RAS inhibitors and statins may, by maintaining endothelial function, enhance cardiovascular protection and risk for atherosclerosis. Beneficial effects with long-term inhibition of RAS and statin use are due to pleiotropic actions and are regardless of blood pressure control and dyslipidaemia.

Key-words: Hypertension, dyslipidemia, renin-angiotensin system, converting enzyme inhibitors, AT1 receptors angiotensin receptors, statins

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Poulter N. Coronary heart disease is a multifactorial disease. *Am J Hypertens* 1999; 12: 92S-95S.
2. Thomas F, Bean K, Guize L, Quentzel S, Argyriadis P, Benetos A. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. *Eur Heart J* 2002; 23: 528-535.
3. Summary of Revisions. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S4-S6.
4. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 3S-10S.
5. Sander GE, Giles TD. Hypertension and lipids: lipid factors in the hypertension syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 458-463.
6. Strawn WB. [Pathophysiological and clinical implications of AT(1) and AT(2) angiotensin II receptors in metabolic disorders: hypercholesterolaemia and diabetes]. *Drugs* 2002; 62 Spec No 1: 31-41.
7. Figueroa JE, Vijayagopal P. Angiotensin II stimulates synthesis of vascular smooth muscle cell proteoglycans with enhanced low density lipoprotein binding properties. *Atherosclerosis* 2002; 162: 261-268.
8. Sendra J, Llorente-Cortes V, Costales P, Huesca-Gomez C, Badimon L. Angiotensin II upregulates LDL receptor-related protein (LRP1) expression in the vascular wall: a new pro-atherogenic mechanism of hypertension. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 581-589.
9. Takai S, Jin D, Sakaguchi M, Muramatsu M, Miyazaki M. The regressive effect of an angiotensin II receptor blocker on formed fatty streaks in monkeys fed a high-cholesterol diet. *J Hypertens* 2005; 23: 1879-1886.

10. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelsen F, Bohm M, Seewald S, Vetter H. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997; 95: 473-478.
11. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100: 2131-2134.
12. van der Linde NA, Sijbrands EJ, Boomsma F, van den Meiracker AH. Effect of low-density lipoprotein cholesterol on angiotensin II sensitivity: a randomized trial with fluvastatin. *Hypertension* 2006; 47: 1125-1130.
13. John S, Delles C, Klingbeil AU, Jacobi J, Schlaich MP, Schmieder RE. Low-density lipoprotein-cholesterol determines vascular responsiveness to angiotensin II in normocholesterolaemic humans. *J Hypertens* 1999; 17: 1933-1939.
14. Keidar S, Attias J, Heinrich R, Coleman R, Aviram M. Angiotensin II atherogenicity in apolipoprotein E deficient mice is associated with increased cellular cholesterol biosynthesis. *Atherosclerosis* 1999; 146: 249-257.
15. Rueckschloss U, Duerrschmidt N, Morawietz H. NADPH oxidase in endothelial cells: impact on atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal* 2003; 5: 171-180.
16. Luchtefeld M, Bandlow N, Tietge UJ, et al. Angiotensin II type 1-receptor antagonism prevents type IIA secretory phospholipase A2-dependent lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 2007; 194: 62-70.
17. Li DY, Zhang YC, Philips MI, Sawamura T, Mehta JL. Upregulation of endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) in cultured human coronary artery endothelial cells by angiotensin II type 1 receptor activation. *Circ Res* 1999; 84: 1043-1049.
18. Khan M, Pelengaris S, Cooper M, Smith C, Evan G, Betteridge J. Oxidised lipoproteins may promote inflammation through the selective delay of engulfment but not binding of apoptotic cells by macrophages. *Atherosclerosis* 2003; 171: 21-29.
19. Hu C, Dandapat A, Mehta JL. Angiotensin II induces capillary formation from endothelial cells via the LOX-1 dependent redox-sensitive pathway. *Hypertension* 2007; 50: 952-957.
20. Kim JA, Berliner JA, Nadler JL. Angiotensin II increases monocyte binding to endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 862-868.
21. Kubo A, Fukuda N, Soma M, Izumi Y, Kanmatsuse K. Inhibitory effect of an angiotensin II type 1 receptor antagonist on growth of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 58-63.
22. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140-205.
23. Wong B, Lumma WC, Smith AM, Sisko JT, Wright SD, Cai TQ. Statins suppress THP-1 cell migration and secretion of matrix metalloproteinase 9 by inhibiting geranylgeranylation. *J Leukoc Biol* 2001; 69: 959-962.
24. Han KH, Ryu J, Hong KH, et al. HMG-CoA reductase inhibition reduces monocyte CC chemokine receptor 2 expression and monocyte chemoattractant protein-1-mediated monocyte recruitment in vivo. *Circulation* 2005; 111: 1439-1447.
25. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450-1457.
26. Seres I, Foris G, Pall D, Kosztaczkzy B, Paragh G, Jr, Varga Z, Paragh G. Angiotensin II-induced oxidative burst is fluvastatin sensitive in neutrophils of patients with hypercholesterolemia. *Metabolism* 2005; 54: 1147-1154.
27. Mulder DJ, van Haelst PL, Wobbes MH, et al. The effect of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy on markers of inflammatory and oxidative stress. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 91-97.
28. Arnaboldi L, Guzzetta M, Pazzucconi F, Radaelli G, Paoletti R, Sirtori CR, Corsini A. Serum from hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin or simvastatin inhibits cultured human smooth muscle cell proliferation. *Pharmacol Res* 2007; 56: 503-508.
29. Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovych V, Malinski T. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatin. *Circulation* 2002; 105: 933-938.
30. Yagi S, Aihara K, Ikeda Y, et al. Pitavastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, exerts eNOS-independent protective actions against angiotensin II induced cardiovascular remodeling and renal insufficiency. *Circ Res* 2008; 102: 68-76.
31. Guasti L, Marino F, Cosentino M, et al. Prolonged statin-associated reduction in neutrophil reactive oxygen species and angiotensin II type 1 receptor expression: 1-year follow-up. *Eur Heart J* 2008; 29: 1118-1126.
32. Oi S, Haneda T, Osaki J, et al. Lovastatin prevents angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in cultured neonatal rat heart cells. *Eur J Pharmacol* 1999; 376: 139-148.
33. Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, et al. Atorvastatin reduces NF-kappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis* 1999; 147: 253-261.
34. Kojima C, Kawakami A, Takei T, Nitta K, Yoshida M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates monocyte adhesion to vascular endothelium through modulation of intracellular zinc. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 855-860.
35. Strawn WB, Gallagher PE, Tallant EA, Ganten D, Ferrario CM. Angiotensin II AT1-receptor blockade inhibits monocyte activation and adherence in transgenic (mRen2)27 rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 341-351.

36. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000; 101: 1586-1593.
37. Miyazaki M, Takai S. Anti-atherosclerotic efficacy of olmesartan. *J Hum Hypertens* 2002; 16 Suppl 2: S7-12.
38. Chen H, Li D, Sawamura T, Inoue K, Mehta JL. Upregulation of LOX-1 expression in aorta of hypercholesterolemic rabbits: modulation by losartan. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 1100-1104.
39. Saganuma E, Babaev VR, Motojima M, et al. Angiotensin inhibition decreases progression of advanced atherosclerosis and stabilizes established atherosclerotic plaques. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2311-2319.
40. Yao R, Cheng X, Chen Y, et al. Molecular mechanisms of irbesartan suppressing atherosclerosis in high cholesterol-diet apolipoprotein E knock-out mice. *Int J Cardiol* 2008.
41. Nussberger J, Aubert JF, Bouzourene K, Pellegrin M, Hayoz D, Mazzolai L. Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis progression: comparison with irbesartan, atenolol, and amlodipine. *Hypertension* 2008; 51: 1306-1311.
42. Imanishi T, Tsujioka H, Ikejima H, et al. Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes. *Hypertension* 2008; 52: 563-572.
43. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-265.
44. Ahimastos AA, Lawler A, Reid CM, Blombery PA, Kingwell BA. Brief communication: ramipril markedly improves walking ability in patients with peripheral arterial disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 660-664.
45. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008; 117: 2262-2269.
46. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-925.
47. Prasad A, Tupas-Habib T, Schenke WH, Mincemoyer R, Panza JA, Waclawin MA, Ellahham S, Quyyumi AA. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2000; 101: 2349-2354.
48. Khan BV, Navalkar S, Khan QA, Rahman ST, Parthasarathy S. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates the vascular oxidative state in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1662-1667.
49. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The multicenter Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 2007; 1: 97-106.
50. Yamamoto E, Yamashita T, Tanaka T, et al. Pravastatin Enhances Beneficial Effects of Olmesartan on Vascular Injury of Salt-Sensitive Hypertensive Rats, via Pleiotropic Effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 556-563.
51. Horiuchi M, Cui TX, Li Z, Li JM, Nakagami H, Iwai M. Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, on vascular neointimal formation. *Circulation* 2003; 107: 106-112.
52. Li Z, Iwai M, Wu L, et al. Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective AT1 receptor blocker, valsartan, on atherosclerosis. *Hypertension* 2004; 44: 758-763.
53. Chen J, Li D, Schaefer RF, Mehta JL. Inhibitory effect of candesartan and rosuvastatin on CD40 and MMPs expression in apo-E knockout mice: novel insights into the role of RAS and dyslipidemia in atherogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 446-452.
54. Grothusen C, Bley S, Selle T, Luchtefeld M, Grote K, Tietge UJ, Drexler H, Schieffer B. Combined effects of HMG-CoA-reductase inhibition and renin-angiotensin system blockade on experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005; 182: 57-69.
55. Lee TM, Lin MS, Chou TF, Chang NC. Additive effects of combined blockade of AT1 receptor and HMG-CoA reductase on left ventricular remodeling in infarcted rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H1281-H1289.
56. Liu L, Zhao SP, Zhou HN, Li QZ, Li JX. Effect of fluvastatin and valsartan, alone and in combination, on postprandial vascular inflammation and fibrinolytic activity in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 50-55.
57. Ikeda T, Sakurai J, Nakayama D, et al. Pravastatin has an additional depressor effect in patients undergoing long-term treatment with antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2004; 17: 502-506.
58. Kawano H, Yano K. Pravastatin decreases blood pressure in hypertensive and hypercholesterolemic patients receiving antihypertensive treatment. *Circ J* 2006; 70: 1116-1121.
59. Golomb BA, Dimsdale JE, White HL, Ritchie JB, Criqui MH. Reduction in blood pressure with statins: results from the UCSD Statin Study, a randomized trial. *Arch Intern Med* 2008; 168: 721-727.
60. Rump LC, Baranova E, Okopien B, Weisskopf M, Kandra A, Ferber P. Coadministration of valsartan 160 and 320 mg and simvastatin 20 and 40 mg in patients with

- hypertension and hypercholesterolemia: a multicenter, 12-week, double-blind, double-dummy, parallel-group superiority study. *Clin Ther* 2008; 30: 1782-1793.
61. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 781-788.
62. Nishikawa H, Miura S, Shimomura H, et al. Combined treatment with statin and angiotensin-receptor blocker after stenting as a useful strategy for prevention of coronary restenosis. *J Cardiol* 2005; 45: 107-113.
63. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Potaczek DP, et al. Atorvastatin and quinapril inhibit blood coagulation in patients with coronary artery disease following 28 days of therapy. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2397-2404.
64. Radaelli A, Loardi C, Cazzaniga M, et al. Inflammatory activation during coronary artery surgery and its dose-dependent modulation by statin/ACE-inhibitor combination. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2750-2755.
65. Zoja C, Corna D, Rottoli D, et al. Effect of combining ACE inhibitor and statin in severe experimental nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 1635-1645.
66. Zoja C, Corna D, Camozzi D, et al. How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2898-2908.
67. Ruggenenti P, Peticucci E, Cravedi P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1213-1224.
68. Moreno M, Ramalho LN, Sancho-Bru P, et al. Atorvastatin attenuates Angiotensin II-induced inflammatory actions in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008.
69. Nie L, Imamura M, Itoh H, Ueno H. Pitavastatin enhances the anti-fibrogenesis effects of candesartan, an angiotensin II receptor blocker, on CCl4-induced liver fibrosis in rats. *J UOEH* 2004; 26: 165-177.