

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η χαμηλή δόση ατορβαστατίνης μειώνει την περιπατητική αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ήπια υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία. Μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη*

A.I. Κανάκη
E.I. Ζαΐρη
Π.Α. Σαραφίδης
Π.Ι. Γεωργιανός
Π.Γ. Σταφυλάς
I.M. Τζιόλας
A.N. Λαζαρίδης

Τμήμα Νεφρολογίας και
Υπέρτασης,
Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος. Στο πλαίσιο της πλειοτροπικής δράσης των στατινών, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι στατίνες μπορεί επίσης να προκαλέσουν μια ήπια μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Ωστόσο, τα κλινικά στοιχεία δεν ήταν ισχυρά και η δυνητική υποτασική δράση των στατινών παραμένει αβέβαιη. Αυτή η μελέτη είχε σκοπό να διερευνήσει την επίδραση της ατορβαστατίνης στην περιπατητική ΑΠ σε ασθενείς με ήπια υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία. **Μεθοδολογία.** Πενήντα ασθενείς με ήπια υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία συμμετείχαν σε αυτή την διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 10 mg ατορβαστατίνης ή σε εικονικό φάρμακο για διάστημα 26 εβδομάδων. Ιστορικό με αντι-υπερτασική θεραπεία, στην περίπτωση που υπήρχε, παρέμεινε αμετάβλητο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Στην αρχή και στο τέλος της μελέτης (26 εβδομάδες), διεξήχθησαν περιπατητική καταγραφή της ΑΥ και αιμοληψίες σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη, με σκοπό τον προσδιορισμό βασικών βιοχημικών και παραμέτρων ασφαλείας. **Αποτελέσματα.** Η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά τη μέση 24-ωρη συστολική και διαστολική ΑΠ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($-5,0 \pm 5,0$ έναντι $0,4 \pm 3,1$ mmHg, $p < 0,001$ και $-2,6 \pm 3,2$ έναντι $-0,6 \pm 2,9$ mmHg, $p < 0,01$, αντίστοιχα). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ήταν εμφανής η μείωση στο συστολικό και διαστολικό φορτίο της ΑΥ στην ομάδα της ατορβαστατίνης, αλλά όχι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη μείωση της ΑΠ ήταν σταθερή και στις δύο περιόδους –ημερήσια και νυχτερινή–. Η ατορβαστατίνη μείωσε την ολική χοληστερόλη και τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL-χοληστερόλη) έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στην ομάδα της ατορβαστατίνης, οι αλλαγές στη μέση 24-ωρη συστολική και διαστολική ΑΠ ήταν ανεξάρτητες από τις αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ του ορού. **Συμπέρασμα.** Η μελέτη αυτή δείχνει μια ήπια, αλλά σταθερή σε όλο το 24-ωρο μείωση της ΑΠ υπό την επίδραση της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ήπια υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία. Αυτή η ευεργετική επίδραση της ατορβαστατίνης στην αρτηριακή υπέρταση δύναται να εκπροσωπήσει μία διαφορετική οδό μέσω της οποίας αυτή η κατηγορία φαρμάκου μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

* Πρώτο βραβείο στο 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Αθήνα 17-19 Μαρτίου 2011.

Οι αναστολείς της 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλο-συνένζυμοΑ (HMG-CoA) αναγωγάσης (στατίνες), χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημερινή κλινική πρακτική ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αυξημένη συγκέντρωση της LDL (low density lipoprotein)-χοληστερόλης¹. Μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, για την αξιολόγηση των επιπτώσεων των στατινών σε δύσκολα κατά κριτήριο καρδιαγγειακά περιστατικά, κατέδειξαν ότι η επίδρασή τους στη μείωση των λιπιδίων μεταφράζεται σε κλινικό όφελος τόσο σε πρωτογενή όσο και σε δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων^{2,3}.

Πληθώρα δεδομένων κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών δείχνουν ότι τα καρδιαγγειακά οφέλη των στατινών επεκτείνονται πάνω και πέρα από τη μείωση των λιπιδίων. Οι λεγόμενες «πλειοτροπικές επιπτώσεις» αυτών των παραγόντων περιλαμβάνουν τη μείωση της αγγειακής φλεγμονής, βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και τη λειτουργία του ενδοθηλίου, αναστολή της μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (VSMC), την ελάττωση του οξειδωτικού stress, καθώς και την αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων^{4,5}. Σε αυτό το πλαίσιο, έχει προταθεί ότι η θεραπεία με στατίνη μπορεί επιπρόσθετα να συνδέεται με μία ήπια υποτασική δράση. Μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), κατά τη θεραπεία με στατίνες είχε αρχικά αναδειχθεί σε διάφορα πειραματικά μοντέλα υπέρτασης, σε ζώα^{6,7}. Αυτές οι ιδιότητες, που δύναται να ελαττώσουν την αρτηριακή πίεση, ενισχύονται περαιτέρω από τα μέχρι στιγμής στοιχεία τα οποία έχουν αποκαλύψει μια σειρά επιδράσεων της στατίνης, ικανές να συμβάλουν στη βελτίωση της ΑΠ⁵.

Παρά τα σταθερά θα λέγαμε μηχανιστικά υπάρχοντα δεδομένα, τα πορίσματα εκείνα των μελετών σε ανθρώπους που αξιολογούν τις επιπτώσεις των στατινών στην ΑΠ, είναι σήμερα αντικρουόμενα⁵. Πρώιμες κλινικές μελέτες σε αυτόν τον τομέα αντιμετώπισαν σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς (χωρίς αυστηρότητα και μη τυχαιοποιημένος σχεδιασμός, το περιορισμένο σε έκταση δείγμα ασθενών, και η μικρή διάρκεια παρακολούθησης)⁸⁻¹⁰. Επιπλέον, η πλειονότητα των μελετών αυτών βασίστηκαν στον προσδιορισμό των επιπέδων της ΑΠ σε μετρήσεις στο ιατρείο, παρόλο που η περιπατητική παρακολούθηση της ΑΠ (ABPM, Ambulatory Blood Pressure Monitoring) έχει αρκετά πλεονεκτήματα, έναντι των συμβατικών μετρήσεων της ΑΠ στο ιατρείο, όσο αφο-

ρά τον εντοπισμό ακόμα και μικρών μεταβολών της ΑΠ¹¹. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των μελετών αυτών απέτυχε αντίστοιχα να παρέχει σαφή απάντηση στο υπό διερεύνηση ερώτημα, καθώς οι διαπιστώσεις της αναπόφευκτα επηρεάζονται και από τους περιορισμούς των επιμέρους μελετών που περιλαμβάνονται στη συγκεντρωτική ανάλυση¹². Η αβεβαιότητα περί την ιδιότητα των στατινών να οδηγούν σε μείωση της ΑΠ παραμένει, ακόμα και μετά τη δημοσίευση πρόσφατων — μεγάλης κλίμακας — τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών^{13,14}. Επίσης, οι μελέτες αυτές έδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα, ενώ η καθαρή επίδραση της στατίνης στην ΑΠ, σε ορισμένες από αυτές¹⁴, ήταν δυνητικά επηρεαζόμενη από τη συγχροήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο να διερευνήσει αντικειμενικά τα πιθανά αποτελέσματα στα επίπεδα της υπό μέτρηση περιπατητικής ΑΠ μετά την 6-μηνη θεραπεία με χαμηλές δόσεις ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ήπια υπέρταση και μια πρόσφατα διαγνωσθείσα υπερχοληστερολαιμία.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμιακή μελέτη

Συνολικά 50 ασθενείς με ήπια υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία συμμετείχαν σε αυτή την μονο-κεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Όλες οι διαδικασίες του πρωτοκόλλου διεξήχθησαν σύμφωνα με τη συνθήκη του Ελσίνκι (Τροπολογία 1989) και όλα τα θέματα έφεραν την προβλεπόμενη γραπτή συναίνεση ύστερα από αντίστοιχη πληροφόρηση, πριν από την εγγραφή στην μελέτη.

Στη μελέτη αυτή, όλοι οι συμμετέχοντες είχαν αρχικά αξιολογηθεί στο Υπερτασιολογικό εξωτερικό ιατρείο της Κλινικής. Ο έλεγχος της αξιολόγησης περιλάμβανε ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, κλινική εξέταση και τις τυποποιημένες εργαστηριακές εξετάσεις. Κατά τη μελέτη αυτή επιλέχθηκαν ασθενείς με κριτήρια επιλογής: α) γνωστή ήπια ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση υπό αντιυπερτασική θεραπεία ή υπέρταση πρόσφατης έναρξης, φάση I, που ορίζεται σύμφωνα με τις πρόσφατες διεθνείς οδηγίες¹⁵, β) μια πρόσφατη διάγνωση

της υπερχοληστερολαιμίας (LDL >150 mg/dl για ασθενείς με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και την LDL >130 mg/dl για ασθενείς με 1-2 πρόσθετους παράγοντες κινδύνου και προφίλ μεσαίου καρδιαγγειακού κινδύνου, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες)¹, γ) απουσία προηγηθείσας θεραπείας με υπολιπιδαιμική δράση πριν από την εγγραφή στη μελέτη. Στα κριτήρια αποκλεισμού περιλήφθηκαν: 1) ιστορικό εγκυμοσύνης, 2) ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο τους 6 προηγούμενους μήνες, 3) III-IV σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, σύμφωνα με τη New York Heart Association (NYHA) ταξινόμηση, 4) χρόνια νόσος των νεφρών, 5) ενεργός ηπατική νόσος, 6) ιστορικό κακοήθειας, 7) ιστορικό κατάχρησης ναρκωτικών και αλκοόλ, 8) τρέχουσα θεραπεία με κορτικοστεροειδή και 9) κάθε άλλη κλινική κατάσταση που σχετίζεται με κακή πρόγνωση.

Σχεδιασμός μελέτης

Οι κατ' επιλογή ασθενείς, οι οποίοι προσφέρθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, προσήλθαν στο Εργαστήριο Κλινικής Έρευνας του τμήματος μας στις 07:00 π.μ. ώρα, μετά από μια 12-ωρη νηστεία και χωρίς να έχουν λάβει την πρωινή φαρμακευτική τους αγωγή, προκειμένου να τεθούν στις διαδικασίες του πρωτοκόλλου. Μετρήθηκαν το σωματικό βάρος και ύψος, και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) υπολογίστηκε ως το πηλίκο του βάρους προς το ύψος εις το τετράγωνο. Με απώτερο σκοπό την εκτίμηση αναλογίας μέσης/ισχύου (WHR, Waist/Hip Ratio), μετρήθηκαν η περιμέτρος μέσης – στο στενότερο μέρος της περιμέτρου του κορμού – και η περιμέτρος του ισχίου – στο ευρύτερο περιμετρικά μέρος των γλουτών –. Οι αιμοληψίες έγιναν με σκοπό να καθοριστούν οι ηλεκτρολύτες ορού, η γλυκόζη νηστείας πλάσματος, η ολική χοληστερόλη, οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL)-χοληστερόλη, οι υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL)-χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η λιποπρωτεΐνη A (I_p (a)), η απολιποπρωτεΐνη AI (ApoA-I), η απολιποπρωτεΐνη B (ApoB), οι δείκτες ηπατικής λειτουργίας και άλλες συνήθεις εργαστηριακοί παράμετροι. Μετά την αιμοληψία, ακολούθησε η προσαρμογή της κατάλληλης περιχειρίδας στο αντίστοιχο monitor παρακολούθησης της περιπατητικής ΑΠ και οι καταγραφές της ΑΠ ξεκίνησαν όπως περιγράφεται κατωτέρω.

Μετά την ολοκλήρωση των δοκιμασιών, οι

ασθενείς της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τυφλά-διπλή αγωγή είτε με ατορβαστατίνη 10 mg εφ' άπαξ ημερησίως (n=25) ή υπό κάλυψη (masked) αγωγή με εικονικό φάρμακο (n=25) για 26 εβδομάδες (6 μήνες). Η τυχαιοποίηση πραγματοποιήθηκε μέσω προγράμματος υπολογιστή δημιουργίας τυχαίων αριθμών ώστε να κατανεμηθεί η θεραπεία σε διαδοχικούς ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης / αποκλεισμού και που προσφέρθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Ιστορικό αντιυπερτασικής αγωγής, στην περίπτωση που υπήρχε, παρέμεινε εξ' ολοκλήρου αμετάβλητο καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Επιπλέον, σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη, δόθηκαν αυστηρές συστάσεις διαφύλαξης της σωματικής τους δραστηριότητας και των διατροφικών συνηθειών σε αμετάβλητα γι' αυτούς επίπεδα, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη επισκέφθηκαν το Ιατρείο Υπέρτασης της Κλινικής, ανά δύο μήνες για μετρήσεις ΑΠ, φυσική εξέταση και τις τυποποιημένες εργαστηριακές εξετάσεις. Η διατήρηση του σχήματος της μελέτης ως προς τους συμμετέχοντες, εκτιμήθηκε από τους ερευνητές με βάση τη μελέτη προγραμματισμένων επισκέψεων παρακολούθησης, μέσω τυποποιημένων διαδικασιών (καταμέτρηση χαπιών). Μετά το πέρας των 24 εβδομάδων (6 μήνες), τα άτομα επισκέφθηκαν και πάλι το Ερευνητικό Εργαστήριο του τμήματος μας, όπου όλες οι βασικές μετρήσεις επαναλήφθηκαν.

Μετρήσεις

Περιπατητική καταγραφή της ΑΠ

Η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ έγινε μέσω της συσκευής Spacelabs 90207¹⁶ κατά την έναρξη και το τέλος της μελέτης. Η ABPM αξιολογήθηκε για διάστημα 25 ωρών. Τα στοιχεία της πρώτης ώρας δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση και η περίοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε έτσι ώστε να εξοικειωθούν οι ασθενείς με τον εξοπλισμό. Το monitor κατέγραψε την περιπατητική ΑΠ τρεις φορές την ώρα, μεταξύ 08,00 και 24,00, και ανά ώρα μεταξύ 24,00 και 08,00 προ μεσημβρίας. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν μόνο εκείνες οι καταγραφές όπου αναγνώσθηκε >80% των μετρήσεων ως έγκυρο, με όχι περισσότερες από δύο μη συνεχόμενες ημερησίες ώρες (08,00 έως 24,00 μ.μ.) με λιγότερες από δύο έγκυρες ενδείξεις, και όχι περισσότερο από μία ώρα τη νύχτα (24,00-08,00 προ μεσημβρίας) χωρίς ανάγνωση. Τα κατώτατα όρια ορισμού υπέρτασης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν

140/90 mmHg για τη διάρκεια της ημέρας και 125/75 mmHg για τις νυκτερινές ώρες. Υπολογίστηκαν η μέση ΣΑΠ, ΔΑΠ, η μέση ΑΠ (ΜΑΠ), συστολικό και διαστολικό φορτίο¹¹.

Βιοχημικός έλεγχος

Η γλυκόζη πλάσματος, ολική χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη και LDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, ηλεκτρολύτες ορού και άλλοι τρέχοντες βιοχημικές παράμετροι μετρήθηκαν με τον αυτόματο αναλυτή Roche / Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Βασιλεία, Ελβετία) με συνήθεις εργαστηριακές μεθόδους. Οι αιματολογικές μετρήσεις έγιναν με τον αυτοματοποιημένο μετρητή Coulter Micro Diff II (Coulter Corporation, Μαϊάμι, Φλόριντα, ΗΠΑ). Το σύνολο των απολιποπρωτεϊνών apo AI, apo B, και Ip (a) στο πλάσμα καθορίστηκε με τη μέθοδο της ανοσονεφελομετρίας, χρησιμοποιώντας τον νεφελομετρητή Behring Nefelometer 100 (Dade Behring Inc, Deerfield I11).

Στατιστική ανάλυση

Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος έγινε με τον σύμβουλο nQuery 5,0 έκδοση λογισμικού (Statistical Solutions, Boston, MA, USA). Η μελέτη είχε πάνω από 80% ισχύ στο να ανιχνεύσει μια διαφορά της τάξης των 4,0 mmHg στη μεταβολή της μέσης 24-ωρης ΣΑΠ, το οποίο ήταν το κύριο τελικό σημείο της μελέτης, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μεταξύ των ομάδων της ατορβαστατίνης και του εικονικού φαρμάκου, με $\alpha = 0,05$ και υποθέτοντας μία τυπική απόκλιση (SD) της τάξης των 8 mmHg.

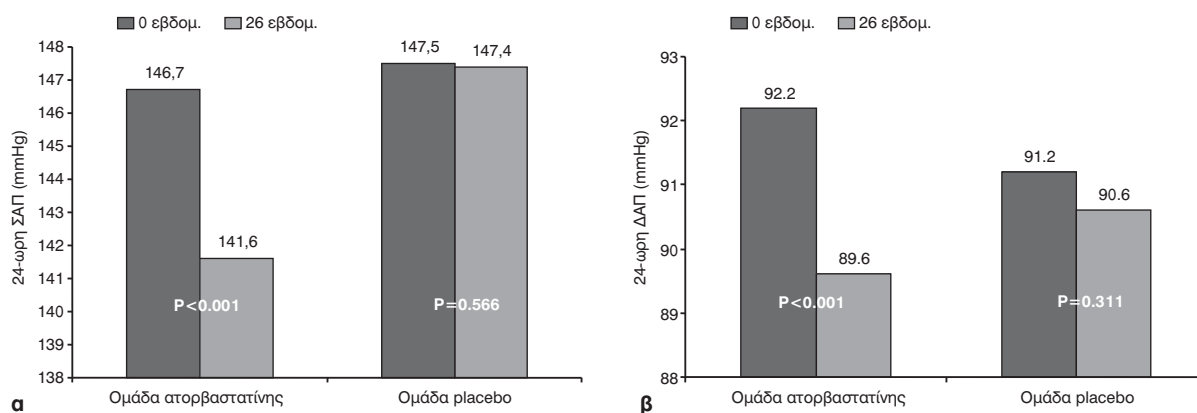
Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου Statistical Pa-

ckage for Social Sciences (SPSS) 17.0 έκδοσης σε έδαφος windows XP (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως \pm SD μέση τιμή. Οι αρχικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης αξιολογήθηκαν με t-tests κατά ζεύγη ή χ^2 -tests κατά ζεύγη. Για τις συγκρίσεις μεταξύ της έναρξης και της λήξης της μελέτης σε κάθε ομάδα μελέτης, χρησιμοποιήθηκαν t-test κατά ζεύγη ή Wilcoxon's Signed Rank tests σύμφωνα με την κανονικότητα της κατανομής. Έγινε μεταξύ των διαφόρων ομάδων, σύγκριση ανεξάρτητων t-test ή Mann Whitney U-tests, κατά περίπτωση. Εν συνεχεία, με σκοπό τον προσδιορισμό των πιθανών σχέσεων μεταξύ των μεταβολών των παραμέτρων που μελετήθηκαν, διμετάβλητοι συντελεστές συσχέτισης (r) υπολογίστηκαν με βάση τη δοκιμασία συσχέτισης του Pearson. Ένα P αξιολογίσιμο επίπεδο $<0,05$ (αμφίπλευρο) θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, καθώς και η μέση 24-ωρη ΣΑΠ και ΔΑΠ ως προς τα επίπεδα αναφοράς για τις ομάδες της ατορβαστατίνης και του εικονικού φαρμάκου, παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Μεταξύ των ομάδων, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο σωματικό βάρος, ΔΜΣ, WHR, στα λιπίδια του ορού και σε άλλες συνήθεις βιοχημικές παραμέτρους. Ομοίως, τα επίπεδα της μέσης αρχικής 24-ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων μελέτης.

Όπως φαίνεται στο σχήμα 1, στην ομάδα της ατορβαστατίνης παρατηρήθηκαν μικρές αλλά σημαντικές μειώσεις στη μέση τιμή της 24-ωρης ΣΑΠ,



Σχ. 1. Μέση 24-ωρη α) συστολική και β) διαστολική αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη και το τέλος της μελέτης στις ομάδες της ατορβαστατίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

	Ομάδα ατορβαστατίνης (N=25)	Ομάδα placebo (N=25)	p τιμή
Ηλικία (χρόνια)	59.7±8.9	58,8±10.8	0.727
Φύλο (Α/Γ)	12/13	12/13	1
Σωματικό Βάρος (kg)	80±15.0	82,8±12.1	0.465
Body Surface Area	1.86±0.2	1.91±0.19	0.344
Body Mass Index (kg/m ²)	29.4±4.3	29.6±3.8	0.874
Περίμετρος μέσης (cm)	99,4±12.2	100.2±10.2	0.792
Waist/Hip Ratio	0.91±0.6	0.89±0.7	0.388
Διάρκεια ΑΥ (χρόνια)	7.9±5.8	8.1±6.3	0.889
Σάκχαρο (mg/dl)	94.7±8.7	94.9±12.1	0.957
Ουρία (mg/dl)	36.3±7.3	35.4±9.9	0.688
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.80±0.2	0.79±0.1	0.883
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	256.1±29.0	244.1±28.0	0.145
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	157.7±67.8	137.7±55.2	0.259
HDL - χοληστερόλη (mg/dl)	50.0±13.1	52.7±13.0	0.473
LDL - χοληστερόλη (mg/dl)	174.6±26.9	164.0±24.4	0.150
SGOT (units/l)	20.7±5.2	20.5±7.5	0.539
SGPT (units/l)	22.2±9.5	23.9±10.4	0.599
γ-GT (units/l)	22.4±10.7	18.8±7.8	0.134
ALP (units/l)	75.9±15.9	70.3±17.1	0.257
24-ωρη ΣΑΠ (mmHg)	146.7±7.2	147.5±6.7	0.626
24-ωρη ΔΑΠ (mmHg)	92.2±10.3	91.2±8.5	0.710

Συντμήσεις: BSA = επιφάνεια σώματος, BMI = δείκτης μάζας σώματος, WHR = δείκτης περιμέτρου μέσης προς ισχίο, HDL = υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LDL = χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, SGOT = γλουταμινική οξολοξική τρανσαμινάση, SGPT = γλουταμινική πυρουβική τρανσαμινάση, γ-GT = γ-γλουταμύλτρανσφεράση, ALP = αλκαλική φωσφατάση, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση. Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως \pm SD μέση τιμή.

και ΔΑΠ συγκρίνοντας τις μετρήσεις κατά την έναρξη και το τέλος της μελέτης (146,7±7,2 έναντι 141,6±7,3, $p < 0,001$ και 92,2±10,3 έναντι 89,6±10,2, $p < 0,001$ αντίστοιχα). Αντίθετα, δεν υπήρξαν εμφανείς σημαντικές αλλαγές σε αυτές τις παραμέτρους κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Περαιτέρω, το συστολικό και διαστολικό φορτίο της ΑΠ μειώθηκε μετά από 6 μήνες θεραπείας στην ομάδα της ατορβαστατίνης (40,4±20,9 έναντι 31,1±17,3, $p < 0,001$ και 21,4±19,2 έναντι 16,8±14,9, $p < 0,001$ αντίστοιχα), όχι όμως στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αυτή η επίδραση της ατορβαστατίνης στη μείωση των επιπέδων της ΑΠ ήταν σταθερή και στις δύο περιόδους, ημερήσια και νυχτερινή. Συνολικά, οι αλλαγές μέσα στο 24-ωρο συγκρίνοντας την έναρξη με το πέρας των 24 εβδομάδων, στις ομάδες της ατορβαστατίνης και του εικονικού φαρμάκου ήταν -5,0±5,0 έναντι 0,4±3,1 mmHg, $p < 0,001$ για ΣΑΠ και -2,6±3,2 έναντι -0,6±2,9 mmHg, $p < 0,01$ για ΔΑΠ αντίστοιχα (Πίν, 2).

Το σωματικό βάρος, και οι δείκτες BMI και WHR παρέμειναν αμετάβλητα κατά τη διάρκεια

των 24-εβδομάδων περιόδου παρατήρησης και στις δύο ομάδες, της ατορβαστατίνης και του εικονικού φαρμάκου (Πίν. 3). Όσον αφορά τα λιπίδια στον ορό, η αγωγή με ατορβαστατίνη σχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις της ολικής χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων μετά από 24 εβδομάδες αγωγής, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίν. 3). Επιπλέον, η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά τα συνολικά επίπεδα Lp(α) του πλάσματος (α) και ApoB έναντι των επιπέδων αναφοράς, και συσχετίστηκε με μια τάση για αύξηση των επιπέδων ApoA-I. Αντίθετα, στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου τα επίπεδα των Lp (α), ApoA-I και ApoB δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές μεταξύ της έναρξης και του τέλους της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης στην ομάδα της ατορβαστατίνης, οι μεταβολές στα επίπεδα της μέσης 24-ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ δεν παρουσίασαν σημαντικό βαθμό συσχέτισης με τις αλλαγές στην ολική χοληστερόλη και τη LDL-χοληστερόλη (τα δεδομένα δεν εμφανίζονται).

Τα αποτελέσματα της αγωγής με ατορβαστατίνη σχετικά με τυποποιημένες παραμέτρους ασφα-

Πίνακας 2. Περιληπτική μέτρηση ΑΠ (ABP) κατά την έναρξη και το πέρας της μελέτης στις ομάδες της ατορβαστατίνης και του εικονικού φαρμάκου (placebo) αντίστοιχα, και η σύγκριση των δύο ομάδων

	Ομάδα ατορβαστατίνης			Ομάδα Placebo			Σύγκριση ομάδων	
	Βασική τιμή (0 βδομάδα)	Τελική τιμή (26η βδομάδα)	p-Τιμή	Βασική τιμή (0 βδομάδα)	Τελική τιμή (26η βδομάδα)	p-Τιμή	p-Τιμή	p-Τιμή
24-ωρη μέση ABP								
ΣΑΠ (mmHg)	146.7±7.2	141.6±7.3	<0.001	147.5±6.7	147.4±6.8	0.566		<0.001
ΔΑΠ (mmHg)	92.2±10.3	89.6±9.2	<0.001	91.2±8.5	90.6±8.9	0.311		<0.01
ΜΑΠ (mmHg)	110.1±8.3	106.8±7.7	<0.001	109.9±6.5	109.9±6.8	0.923		<0.001
Συστολικό φορτίο (%)	40.4±20.9	31.1±17.3	<0.001	34.8±14.4	33.8±14.7	0.490		<0.01
Διαστολικό φορτίο (%)	21.4±19.2	16.8±14.9	<0.001	14.7±10.4	14.3±9.8	0.563		<0.01
Ημερήσια ABP								
ΣΑΠ (mmHg)	147.9±7.1	143.2±7.0	<0.001	148.6±6.4	149.2±6.2	0.382		<0.001
ΔΑΠ (mmHg)	99.9±10.1	90.3±8.9	<0.001	91.1±8.5	90.9±8.9	0.506		0.001
ΜΑΠ (mmHg)	111.0±8.3	108.0±7.3	<0.001	110.4±6.5	110.5±6.7	0.694		<0.001
Συστολικό φορτίο (%)	41.8±20.4	33.6±17.9	<0.001	39.3±14.1	37.6±13.2	0.240		<0.01
Διαστολικό φορτίο (%)	22.9±17.6	17.2±14.5	<0.001	16.7±11.8	16.0±10.3	0.307		<0.01
Νυκτερινή ABP								
ΣΑΠ (mmHg)	130.2±8.0	127.1±8.7	<0.01	130.9±7.0	131.5±7.2	0.084		<0.001
ΔΑΠ (mmHg)	78±6.8	76.3±7.9	<0.01	78.0±6.1	78.9±6.0	<0.05		<0.001
ΜΑΠ (mmHg)	95.0±6.1	92.0±7.8	<0.01	96.0±5.2	96.7±5.2	<0.05		<0.001
Συστολικό φορτίο (%)	40.1±25.7	29.0±21.4	<0.001	29.6±14.6	27.9±13.8	0.100		<0.01
Διαστολικό φορτίο (%)	19.9±21.4	14.3±15.8	<0.001	14.4±13.5	13.2±11.7	0.168		<0.05

Συνημίσεις: ABP= Ambulatory Blood Pressure, ΣΑΠ= συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ= διαστολική αρτηριακή πίεση, ΜΑΠ= μέση αρτηριακή πίεση. Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως \pm SD μέση τιμή.

Πίνακας 3. Βάρος σώματος, δείκτης μάζας σώματος, δείκτης περιμέτρου μέσης προς ισχίου και λιπιδαιμικό προφίλ ορού, κατά την έναρξη και το πέρας της μελέτης στις ομάδες της ατορβαστατίνης και του εικονικού φαρμάκου (placebo) αντίστοιχα, και η σύγκριση των ομάδων

	Ομάδα ατορβαστατίνης				Ομάδα Placebo			
	Βασική τιμή (0 βδομάδα)	Τελική τιμή (26η βδομάδα)	p-Τιμή	Βασική τιμή (0 βδομάδα)	Τελική τιμή (26η βδομάδα)	p-Τιμή	Σύγκριση ομάδων	
Σωματικό Βάρος (kg)	79.9±15.0	79.9±14.9	0.806	82.8±12.1	82.9±12.0	0.943	0.516	
Body Mass Index (kg/m ²)	29.4±4.3	29.4±4.2	0.788	29.5±3.8	29.6 ± 3.8	0.833	0.477	
Waist/Hip Ratio	0.91±0.06	0.91 ± 0.07	0.974	0.90±0.07	0.90 ± 0.66	1	1	
Ολική χοληστερόλη(mg/dl)	256.1±29.0	183.5±24.5	<0.001	244.2±28.1	247.4 ± 21.2	0.282	<0.001	
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	174.6±26.9	100.7±19.7	<0.05	164.0±24.4	166.7 ± 19.6	0.338	<0.001	
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	50.0±13.1	55.6±16.0	<0.001	52.7±13.1	53.8 ± 12.0	0.138	0.089	
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	157.7±67.7	135.1±57.9	<0.05	137.7±55.2	135.0 ±55.2	0.512	<0.05	
Lp(a) (mg/dl)	37.4±26.4	30.0±18.1	<0.01	27.5±29.6	28.0±27.4	0.664	0.001	
Apo A-I (mg/dl)	146.6±26.6	155.5±22.2	0.068	137.5±27.3	139.5±25.2	0.358	0.186	
Apo B (mg/dl)	130.3±22.0	91.3±21.8	<0.001	121.9±23.0	130.3±18.1	0.073	<0.001	

Συντηρήσεις: BMI= δείκτης μάζας σώματος, WHR= δείκτης περιμέτρου μέσης προς ισχίου, LDL= χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες HDL=υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, Lp(a)= λιποπρωτεΐνη (α), Apo A-I = απολιποπρωτεΐνη A-I, Apo B= απολιποπρωτεΐνη B. Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως ± SD μέση τιμή.

Πίνακας 4. Παράμετροι ασφαλείας κατά την έναρξη και το πέρας της μελέτης στις ομάδες της ατορβαστατίνης και του εικονικού φαρμάκου (placebo) αντίστοιχα, και η σύγκριση των δύο ομάδων

	Ομάδα ατορβαστατίνης N=(25)				Ομάδα Placebo N=(25)			
	Βασική τιμή (0 βδομάδα)	Τελική τιμή (26η βδομάδα)	p-Τιμή	Βασική τιμή (0 βδομάδα)	Τελική τιμή (26η βδομάδα)	p-Τιμή	Σύγκριση ομάδων	
Hct (%)	42.3±3.6	41.2±7.9	0.389	41.9±3.7	42.6±3.6	0.422	0.560	
Hb (mg/dl)	14.3±1.1	14.3±1.0	0.774	14.0±1.2	14.1±1.1	0.677	0.934	
Ουρία ορού (mg/dl)	36.4±7.3	35.5±8.4	0.665	35.3±10.0	36.0±10.1	0.572	0.483	
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	0.80±0.21	0.83±0.22	0.330	0.80±0.15	0.79±0.18	0.604	0.431	
SGOT (units/l)	20.7±5.1	24.2±8.2	0.059	22.5±7.5	22.6±7.3	0.949	0.375	
SGPT (units/l)	22.1±9.5	26.6±14.2	0.09	23.9±10.4	23.1±9.1	0.559	0.092	
γ-GT (units/l)	22.4±10.7	26.6±16.7	0.399	18.8±7.8	18.6±5.9	0.773	0.064	
ALP (units/l)	75.7±15.9	78.0±20.6	<0.05	70.3±17.1	70.8±15.7	0.865	0.655	

Συντηρήσεις: Hct= αιματοκρίτης, Hb= αιμοσφαιρίνη, SGOT= γλουταμινική οξελασική τρανσαμινάση, SGPT= γλουταμινική πυροουβική τρανσαμινάση, γ-GT= γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση, ALP= αλκαλική φωσφατάση. Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως ± SD μέση τιμή.

λείας, απεικονίζονται στον πίνακα 4. Τα επίπεδα του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης, η νεφρική λειτουργία και οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας παρέμειναν αμετάβλητα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης τόσο στην υπό αγωγή ομάδα όσο και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη είχε ως σκοπό να αξιολογήσει λεπτομερώς τα πιθανά αποτελέσματα της θεραπείας με χαμηλές δόσεις ατορβαστατίνης στα επίπεδα της περιπατητικής ΑΠ σε ασθενείς με ήπια υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία. Ως κύριο πόρισμα αυτής της μελέτης αναδείχθηκε η –στατιστικά και κλινικά– σημαντική μείωση των επιπέδων της μέσης τιμής της 24-ωρης ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΜΑΠ αλλά και του συστολικού και διαστολικού φορτίου της ΑΠ στην υπό ημερήσια ήπια αγωγή με 10 mg ατορβαστατίνης για διάστημα 26 εβδομάδων, σε σύγκριση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, όσο αφορά την επίδραση της ατορβαστατίνης στη μείωση της ΑΠ –ήταν σταθερά και στην ημερήσια και στη νυχτερινή περίοδο, ενώ οι αλλαγές στα επίπεδα της ΑΠ –ως προς τη μείωση αυτών– προκαλούμενα από την ατορβαστατίνη, αποδείχθηκαν ανεξάρτητες από τις αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ του ορού.

Πληθώρα κλινικών ερευνών μελέτησε τις πιθανές επιδράσεις των στατινών στην ΑΠ^{8-10,17-19}. Κάποιες από αυτές τις μελέτες κατέδειξαν τη συσχέτιση της θεραπείας με στατίνες με τη σημαντική μείωση των επιπέδων της ΑΠ^{17,18}, ενώ άλλες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν αυτό το εύρημα^{9,10}. Ωστόσο, στις τελευταίες μελέτες η απουσία εκάστοτε σημαντικών επιπτώσεων από την επίδραση των στατινών στην ΑΠ, θα μπορούσε να αποδοθεί σε μεθοδολογικά ζητήματα και όχι τόσο στην έλλειψη πραγματικής επίδρασης της θεραπείας. Συγκεκριμένα, σε διάφορες μελέτες που ανέδειξαν ασήμαντες έως μηδενικές αλλαγές στα επίπεδα της ΑΠ, τα επίπεδα της ΑΠ δεν είχαν συμπεριληφθεί στα πρωταρχικά καταληκτικά σημεία της μελέτης^{8,20}. Επιπλέον, οι περισσότερες από εκείνες τις μελέτες που απέτυχαν να δείξουν μια σημαντική επίδραση των στατινών στη μείωση της ΑΠ, υπόκεινται ομοίως σε κάποιους περιορισμούς δεδομένων όπως το περιορισμένο σε έκταση δείγμα ασθενών και η μικρή διάρκεια της παρακολούθη-

σης, ενώ η εκτίμηση της ΑΠ βασίστηκε σε μετρήσεις αυτής μέσω της συμβατικής καταγραφής ΑΠ στο ιατρείο^{8,10}. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, οι προηγούμενες μελέτες που συμπεριέλαβαν την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, αν και σε περιορισμένο αριθμό, έχουν αναδείξει σημαντικές μειώσεις –της τάξης των 5/3 mmHg– στα επίπεδα της 24-ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ σε ασθενείς με υπέρταση^{19,21,22}. Η ιδιότητα αυτών των παραγόντων να ελαττώνει τα επίπεδα της ΑΠ, υποστηρίζεται, επίσης, από μια μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών ως προς τη θεραπεία με στατίνη (με τη συμμετοχή 828 ασθενών), στην οποία η κατά βάση αντιυπερτασική θεραπεία παρέμεινε αμετάβλητη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης¹². Η συγκεντρωτική ανάλυση ανέδειξε τη συσχέτιση της θεραπείας με στατίνη με μια σημαντική μείωση της ΣΑΠ της τάξης των 1,9 mmHg, σε σύγκριση με την αγωγή με εικονικό φάρμακο ή υπό έλεγχο υπολιπιδαιμική δράση, ενώ η αντίστοιχη πτώση στα επίπεδα της ΔΑΠ (-0,9 mmHg) δεν ήταν σημαντική¹².

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης κατατάσσονται υπέρ μιας ήπιας υποτασικής δράσης της ατορβαστατίνης σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατα δημοσιευμένης έρευνας με στατίνες, στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας, Σαν Ντιέγκο (UCSD)¹³. Στην τελευταία μελέτη, 973 ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη και με τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης να κυμαίνονται από 115 έως 190 mg/dl τυχαιοποιήθηκαν με αγωγή 20 mg συμβαστατίνης ημερησίως, με 40 mg πραβαστατίνης (ημερήσια αγωγή) ή με εικονικό φάρμακο για 6 μήνες. Και οι δύο στατίνες προκάλεσαν μέτρια, αλλά στατιστικά σημαντική μείωση στη μετρούμενη στο ιατρείο ΑΠ, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά 2,2 mmHg για τη ΣΑΠ και 2,4 mmHg για τη ΔΑΠ αντίστοιχα¹³. Σημειώνεται ότι η υπέρταση δεν αποτέλεσε εντασσόμενο κριτήριο στη μελέτη του πανεπιστημίου UCSD, και ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού που μελετήθηκε είχε αρχική τιμή της ΑΠ αρκετά επίπεδα πιο κάτω από την τάξη των 140/90 mmHg, παρόλα αυτά, η συμβαστατίνη και η πραβαστατίνη ανέδειξαν επίσης σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα της ΑΠ στην υποομάδα των νορμοτασικών συμμετεχόντων¹³.

Οι επιπτώσεις των στατινών αξιολογήθηκαν επίσης στη μελέτη Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study (PHYLLIS study)¹⁴, στην οποία 508 ασθενείς με ήπια υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν με σκοπό να λά-

βουν αντιυπερτασική θεραπεία με υδροχλωροθει-αζίδη 25 mg ή φουσινοπρίλη 20 mg ημερησίως, με ή χωρίς την προσθήκη πραβαστατίνης 40 mg ημερησίως σε ένα 2 x 2 παραγοντικό σχεδιασμό. Και τα δύο αντιυπερτασικά φάρμακα μείωσαν αποτελεσματικά την ΑΠ μετά από διάστημα 2,6 χρόνων θεραπείας. Η προσθήκη της πραβαστατίνης στην αντιυπερτασική αγωγή, ωστόσο, δεν προκάλεσε περαιτέρω ελάττωση της προσμετρούμενης περιπατητικής ΑΠ και ιατρείου¹⁴. Σε αντίθεση με τα πορίσματα αυτά, η μελέτη μας έδειξε ότι η χορήγηση της ατορβαστατίνης, ακόμη και κατά τη χαμηλή δόση των 10 mg ημερησίως, παράγει μια σταθερή – καθ' όλη την περίοδο των 24-ωρών – ελάττωση της τάξης περίπου των 5 / 3 mmHg στη ΣΑΠ και ΔΑΠ σε ασθενείς με ήπια υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία. Η διαφορά μεταξύ της Phyllis-μελέτης και της παρούσας – ως προς τα αντικρουόμενα αποτελέσματα – θα μπορούσε πιθανώς να εξηγηθεί με το δεδομένο ότι οι ασθενείς στη μελέτη Phyllis έλαβαν ταυτόχρονα θεραπεία με πραβαστατίνη και αποτελεσματική αντιυπερτασική αγωγή. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι οποιαδήποτε επίδραση της πραβαστατίνης στην ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ στη Phyllis-μελέτη ήταν, δυνητικά, επισκιαζόμενη από τη συγχεόμενη επίδραση της συγχορηγούμενης αντιυπερτασικής αγωγής. Στη δική μας μελέτη, η αντιυπερτασική αγωγή δόθηκε μόνο ως κατά βάση προϋπάρχουσα θεραπεία, δεδομένο το οποίο παρέμεινε εντελώς αμετάβλητο καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης σε μια προσπάθεια να διερευνηθεί το καθαρό αποτέλεσμα της χαμηλής δόσης ατορβαστατίνης στη περιπατητική ΑΠ.

Η ιδιότητα των στατινών να ελαττώνουν την ΑΠ, υποστηρίζεται με προαοαναφερόμενα κατά βάση στοιχεία που φέρουν στο φως πιθανές μηχανιστικές οδούς, μέσω των οποίων αυτά τα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της ΑΠ. Οι στατίνες, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την ενδοθηλιακή σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου²³ και μειώνουν την παραγωγή οξειδωτικών ριζών⁷. Η προκαλούμενη από τις στατίνες βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μεταφράζεται ως αύξηση της αρτηριακής αγγειοδιαστολής και θα μπορούσε να συμβάλει στη βελτίωση της ΑΠ⁵. Οι στατίνες, δύναται επίσης να επηρεάσουν τον αγγειακό τόνο παρεμβαίνοντας στη αγγειοσυσπαστική δράση της ενδοθηλίνης-1¹⁷, καθώς και με τη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca²⁺ στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (VSMC, vascular smooth muscle

cell)²⁴. Ένας άλλος μηχανισμός που ενδεχομένως εμπλέκεται στην ιδιότητα των στατινών να ελαττώνουν την ΑΠ, θα μπορούσε να είναι η ευεργετική επίδραση των φαρμάκων αυτών στην ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών⁵, καθώς μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι οι στατίνες μειώνουν την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος στην αορτή σε ασθενείς με υπέρταση⁸. Επιπλέον, in vitro μελέτες αναφέρουν ότι οι στατίνες ασκούν αρνητική ρύθμιση στην έκφραση του υποδοχέα τύπου I της αγγειοτενσίνης II, στα VSMC⁶. Τοιουτοτρόπως, η παρεμβολή μέσω του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης μπορεί να αποτελέσει άλλο ένα δεδομένο που εξηγεί μηχανιστικά την ήπια υποτασική δράση τους.

Η μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να συλλάβει προσεκτικά κάθε πιθανή μείωση της ΑΠ ως αποτέλεσμα της επίδρασης της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ήπια υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία. Στα σημαντικά πλεονεκτήματα της μελέτης αυτής περιλαμβάνονται: α) η διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, β) το επαρκές μέγεθος του δείγματος των ασθενών το οποίο αποτέλεσε –σε ποσοστό άνω του 80%– τη στατιστική δύναμη ως βάση διάκρισης της διαφοράς της τάξης των 4 mmHg της ΑΠ μεταξύ των ομάδων, κατά τη μεταβολή της μέσης 24-ωρης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, γ) η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (χρήση των ABPM, Ambulatory blood pressure monitoring) που είναι η gold-standard τεχνική που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της ΑΠ και παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες για τις αλλαγές της ΑΠ καθ' όλη τη διάρκεια του 24-ωρου¹⁵ και δ) το γεγονός ότι δεν πραγματοποιήθηκε καμία επεξεργασία στο ιστορικό φαρμακευτικό υπόβαθρο των ασθενών, το οποίο με προσοχή τηρήθηκε σταθερό κατά τη διάρκεια παρακολούθησης. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί που θα πρέπει να αναγνωριστούν. Στη μελέτη μας, η διάρκεια της παρακολούθησης περιορίστηκε σε διάστημα 26 εβδομάδων, επομένως η υποτασική δράση της ατορβαστατίνης πρέπει να επιβεβαιωθεί σε μελέτες με μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης. Επιπλέον, η χαμηλή δόση ατορβαστατίνης στην παρούσα μελέτη φάνηκε να ασκεί υποτασική δράση σε ένα καθεαυτό υπερτασικό πληθυσμό. Το ερώτημα σχετικά με αποτελέσματα που φέρουν την αντίστοιχη μείωση της ΑΠ σε υπό παρακολούθηση μη-υπερτασικούς ασθενείς, μένει να απαντηθεί σε μελλοντικές μελέτες.

Εν κατακλείδι, η παρούσα μελέτη έχει σαφώς αποδείξει ότι οι χαμηλές δόσεις ατορβαστα-

τίνης προστιθέμενες στη θεραπεία ασθενών με ήπια υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία, σχετίζονται με ήπια μείωση στα επίπεδα της ΑΠ, τα οποία φέρουν σταθερή κατανομή καθ' όλη τη διάρκεια του 24-ωρου. Αυτή η ευεργετική επίδραση της ατορβαστατίνης στην αρτηριακή υπέρταση, μπορεί να εκπροσωπήσει μία άλλη οδό (εκτός από τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ) μέσω της οποίας οι στατίνες παρέχουν καρδιαγγειακή προστασία, και εν μέρει να εξηγήσει τη σημαντική ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου όπου παρατηρήθηκε αρχικά με αυτούς τους παράγοντες^{2,3}. Επιπλέον, αν και δεν είναι εντυπωσιακά μεγάλο το εύρος, η ελάττωση αυτή των επιπέδων της ΑΠ θα πρέπει να θεωρείται κλινικά σημαντική στο πλαίσιο της διεπιστημονικής προσέγγισης ασθενούς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, δηλαδή με υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, και ενδεχομένως θα πρέπει να ενσωματωθούν τα σχετικά στοιχεία στις μελλοντικές κατευθυντήριες γραμμές, προς όφελος των ασθενών μας. Τέλος, με βάση τέτοιες διαπιστώσεις, οι μελλοντικές κλινικές δοκιμές ως προς την επίδραση της αντιπερτασικής αγωγής στην ΑΠ θα πρέπει επίσης να λαμβάνει υπόψη (και, ενδεχομένως, να κατανέμει ή να προσαρμόζει) οποιαδήποτε θεραπεία με στατίνες στο φαρμακευτικό ιστορικό του πληθυσμού τους, προκειμένου να αποκτήσουν αμερόληπτα αποτελέσματα.

SUMMARY

Kanaki AI, Zairi EI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Stafylas PC, Tziolas IM, Lasaridis AN. Low dose atorvastatin reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension and hypercholesterolemia; a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arterial Hypertension* 2010; 19: 101-111.

Objective. In the context of pleiotropic actions of statins, experimental studies have suggested that statins may also induce a mild blood pressure (BP) reduction. However, clinical data were not robust and the potential hypotensive statin effect remains uncertain. This study aimed to investigate the effect of atorvastatin on ambulatory BP in patients with mild hypertension and hypercholesterolemia. **Methods:** Fifty patients with mild hypertension and hypercholesterolemia participated in this double-blind, randomized, placebo-controlled study. Patients were randomized to either 10 mg atorvastatin or placebo for 26 weeks.

Background antihypertensive treatment, if any, remained unchanged during follow-up. At baseline and study-end (26 weeks) ambulatory BP monitoring and blood sampling for determination of standard biochemical and safety parameters were performed in all study participants. **Results.** Atorvastatin significantly reduced mean 24-hour systolic and diastolic BP as compared with placebo (-5.0 ± 5.0 vs $+0.4 \pm 3.1$ mmHg, $p < 0.001$ and -2.6 ± 3.2 vs -0.6 ± 2.9 mmHg, $p < 0.01$ respectively). Reductions in systolic and diastolic BP loads during follow-up were evident in the atorvastatin, but not in the placebo group. BP-lowering effects of atorvastatin were consistent in both daytime and nighttime periods. Atorvastatin reduced total and low density lipoprotein cholesterol vs placebo. In the atorvastatin group changes in mean 24-hour systolic and diastolic BP were independent from changes in serum lipid profile. **Conclusion.** This study shows a mild, but consistent throughout the 24-hour period BP-lowering effect of atorvastatin in patients with mild hypertension and hypercholesterolemia. This beneficial effect of atorvastatin on BP may represent another pathway through which this drug-class provides cardiovascular risk reduction.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB, Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
3. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA* 1998; 279: 1615-22.
4. Palaniswamy C, Selvaraj DR, Selvaraj T, Sukhija R. Mechanisms underlying pleiotropic effects of statins. *Am J Ther* 2010; 17: 75-8.
5. Sarafidis PA, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of statins on blood pressure: a review of the experimental and clinical evidence. *Curr Vasc Pharmacol* 2007; 5: 155-61.
6. Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Iino N, Egashira K, Shimokawa H, et al. Downregulation of angiotensin II type 1 receptor by hydrophobic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1896-901.
7. Sicard P, Lauzier B, Oudot A, Busseuil D, Collin B, Duval-Lard L, et al. A treatment with rosuvastatin induced a reduction of arterial pressure and a decrease of oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Arch*

- Mal Coeur Vaiss 2005; 98: 804-8.
8. *Raison J, Rudnichi A, Safar ME.* Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolaemia: a preliminary study. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 705-10.
 9. *Sartor G, Katzman P, Eizyk E, Kalen J, Nilsson A, Ugander L, et al.* Simvastatin treatment of hypercholesterolemia in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33: 3-6.
 10. *Sung BH, Izzo JL, Wilson MF.* Effects of cholesterol reduction on BP response to mental stress in patients with high cholesterol. *Am J Hypertens* 1997; 10: 592-9.
 11. *O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al.* Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23: 697-701.
 12. *Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'Elia L, Cappuccio FP.* Do statins reduce blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007; 49: 792-8.
 13. *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: 721-7.
 14. *Mancia G, Parati G, Revera M, Bilo G, Giuliano A, Veglia F, et al.* Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: evidence from PHYLLIS randomised double blind trial. *BMJ* 2010; 340: c1197.
 15. *Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.* 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-62.
 16. *O'Brien E, Atkins N, Staessen J.* State of the market. A review of ambulatory blood pressure monitoring devices. *Hypertension* 1995; 26: 835-42.
 17. *Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, Dettori F, Soro A, Pappaglia PP, et al.* Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999; 34: 1281-6.
 18. *Leibovitz E, Hazanov N, Zimlichman R, Shargorodsky M, Gavish D.* Treatment with atorvastatin improves small artery compliance in patients with severe hypercholesterolemia. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1096-8.
 19. *Terzoli L, Mircoli L, Raco R, Ferrari AU.* Lowering of elevated ambulatory blood pressure by HMG-CoA reductase inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 310-5.
 20. *Shinohara K, Shoji T, Kimoto E, Yokoyama H, Fujiwara S, Hatsuda S, et al.* Effect of atorvastatin on regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 205-10.
 21. *Abetel G, Poget PN, Bonnabry JP.* Hypotensive effect of an inhibitor of cholesterol synthesis (fluvastatin). A pilot study. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 272-7.
 22. *Kanbay M, Yildirim A, Bozbas H, Ulus T, Bilgi M, Muderisoglu H, et al.* Statin therapy helps to control blood pressure levels in hypertensive dyslipidemic patients. *Ren Fail* 2005; 27: 297-303.
 23. *Laufs U, La F, V, Plutzky J, Liao JK.* Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-35.
 24. *Bergdahl A, Persson E, Hellstrand P, Sward K.* Lovastatin induces relaxation and inhibits L-type Ca(2+) current in the rat basilar artery. *Pharmacol Toxicol* 2003; 93: 128-34.