

Η επίδραση των στατινών στην αρτηριακή πίεση: μια ανασκόπηση των πειραματικών και κλινικών δεδομένων

Α.Ι. Κανάκη
Π.Α. Σαραφίδης
Π. Γεωργιανός
Α.Ν. Λαζαρίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών αποτέλεσαν αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών. Ανάμεσα στις διάφορες πειραματικές και κλινικές μελέτες που υπάρχουν σχετικά με το θέμα αυτό μερικές εστιάζουν στην επίδραση των στατινών στην αρτηριακή πίεση (ΑΠ), ενώ άλλες μεταξύ των υπολοίπων παραμέτρων που εξετάζουν περιλαμβάνουν και δεδομένα που αφορούν την ΑΠ. Από τις παραπάνω μελέτες, οι οποίες διενεργήθηκαν σε πειραματόζωα ή σε ανθρώπους κάποιες δεν αποδεικνύουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της θεραπευτικής χορήγησης των στατινών και των μεταβολών της ΑΠ, ενώ άλλες αναφέρουν ήπιες αλλά σημαντικές ελαττώσεις των τιμών της ΑΠ. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι στατίνες ενδέχεται να ασκούν μια ήπια ευεργετική επίδραση στην ΑΠ, επιπρόσθετη όμως έρευνα απαιτείται επάνω στον τομέα αυτόν προκειμένου να διευκρινιστεί το εύρος της δράσης αυτής καθώς και οι πιθανές κλινικές της εφαρμογές.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αναστολείς της 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλο-συνένζυμοΑ (HMG-CoA) αναγωγάσης (στατίνες), χρησιμοποιούνται ευρύτατα κατά τα τελευταία χρόνια για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων της LDL (low density lipoprotein)-χοληστερόλης, η οποία αποτελεί έναν από τους πλέον καθιερωμένους αλλά και τροποποιήσιμους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι στατίνες αναστέλλουν τη σύνθεση χοληστερόλης μέσω της αναστολής του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάση, το οποίο καταλύει τη μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό, που αποτελεί την πρόδρομη ουσία των στερολών¹. Επιπρόσθετα οι στατίνες προκαλούν αύξηση του αριθμού των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων², γεγονός το οποίο οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων των ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (intermediate density lipoprotein, IDL) και των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (very low density lipoprotein, VLDL)³, ενώ συγχρόνως συσχετίζονται και με διαφόρου βαθμού αύξηση των επιπέδων της HDL (high density lipoprotein)-χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης A-1 (apolipoprotein A-1)⁴. Μεγάλες κλινικές μελέτες υπογραμμίζουν τη συνεισφορά των στατινών τόσο την

Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

πρωτογενή όσο και τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁵⁻⁷.

Παράλληλα πληθώρα δεδομένων υποστηρίζει ότι οι στατίνες διαθέτουν επιπρόσθετες ιδιότητες πλην των υπολιπιδαιμικών οι οποίες είναι ιδιαίτερα ευεργετικές για το αγγειακό δίκτυο. Οι ιδιότητες αυτές περιλαμβάνουν την ελάττωση της αγγειακής φλεγμονής^{8,9}, τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη^{10,11} και της ενδοθηλιακής λειτουργίας¹², την αναστολή της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων¹³, την ελάττωση του οξειδωτικού stress¹⁴, την αναστολή της μετανάστευσης και του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων¹⁵, την ελάττωση της αρτηριακής δυσκαμψίας¹⁶ και άλλα. Η επίδραση των στατινών στην ΑΠ συμπεριλαμβάνεται μεταξύ των παραμέτρων που προσδιορίστηκαν σε διάφορες πειραματικές και κλινικές μελέτες. Η πλειονότητα των μελετών που σχεδιάστηκαν με απώτερο σκοπό να εκτιμήσουν την επίδραση των στατινών στην ΑΠ αναφέρουν ότι η επίδραση αυτή είναι θετική σε υπέρταση ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ενώ τα ευρήματα που προέκυψαν από μελέτες που διενεργήθηκαν σε πειραματόζωα είναι αμφιλεγόμενα. Επιπλέον υπάρχουν αρκετά δεδομένα αναφορικά με τους πιθανούς μηχανισμούς μέσω των οποίων οι στατίνες θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ.

Η ανασκόπηση αυτή εξετάζει τα μέχρι στιγμής δεδομένα σχετικά με τη δράση των στατινών στην ΑΠ καθώς και τα πιθανά οφέλη που απορρέουν από τη δράση αυτή.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΖΩΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΑΠ

Η επίδραση των στατινών στα επίπεδα της ΑΠ αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας αρκετών πειραματικών μελετών. Σε κάποιες από τις μελέτες αυτές δεν αναφέρεται η ύπαρξη θετικών αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα η χορήγηση πραβαστατίνης σε δόση που κυμαινόταν από 1-10 mg/kg ανά ημέρα συσχετίστηκε με σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της ΑΠ τόσο σε νορμοτασικά Wistar-Kyoto (WKY) ποντίκια, όσο και σε αυτομάτως υπερτασικά ποντίκια (spontaneously hypertensive rats, SHR) μετά από 2 ή 4 εβδομάδες θεραπείας¹⁷. Σε μια άλλη μελέτη η οποία αξιολόγησε την επίδραση της φλουβαστατίνης (4 mg/kg ανά ημέρα) στην ΑΠ και στην αναδιαμόρφωση (remodeling)

των αγγείων, η ουσία αυτή μετά από 5 εβδομάδες θεραπείας δεν βρέθηκε να επηρεάζει την ΑΠ των γενετικώς υπερτασικών ποντικίων¹⁸. Ομοίως η χορήγηση φλουβαστατίνης σε δόση 10 mg/kg ημερησίως, σε μια μελέτη η οποία αποσκοπούσε κυρίως στην αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, δεν βρέθηκε να ελαττώνει τα επίπεδα της ΑΠ αν και βελτίωσε σημαντικά τη χάλαση την εξαρτώμενη από το μονοξειδίο του αζώτου (nitric oxide, NO)¹⁹. Επίσης η ατορβαστατίνη (σε δόση 1 mg/kg ανά ημέρα) δεν φάνηκε να επηρεάζει τα επίπεδα της ΑΠ σε SHR, παρόλο που αύξησε σημαντικά τα επίπεδα του NO στο πλάσμα²¹. Το ίδιο συνέβη και σε αθηροσκληρυντικά κουνέλια τα οποία ελάμβαναν 3-30 mg/kg ατορβαστατίνης ημερησίως²⁰. Σε μονοεμφερεκτομηθέντα, deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt υπερτασικά ποντίκια, η ροσουβαστατίνη (20 mg/kg ανά ημέρα) χορηγούμενη για 1 μήνα δεν επηρέασε τα επίπεδα ΑΠ ή την αγγειακή αντιδραστικότητα, αν και συνετέλεσε στην υποστροφή της καρδιαγγειακής υπερτροφίας, της φλεγμονής και της ίνωσης²².

Παράλληλα υπάρχουν αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα, στις οποίες οι στατίνες φαίνεται να συσχετίζονται είτε με ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ, είτε με εξασθένηση των αυξήσεων στις τιμές της ΑΠ. Σε SHR η θεραπεία με λοβαστατίνη σε δόση 10 mg/kg ανά ημέρα για 4 εβδομάδες συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερες τιμές ΑΠ στα πειραματόζωα που έλαβαν λοβαστατίνη συγκριτικά με αυτά που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου²³. Σε μια μελέτη που αποσκοπούσε στην αξιολόγηση της επίδρασης διαφόρων υπολιπιδαιμικών παραγόντων στη νεφρική λειτουργία και την ΑΠ, μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας η χορήγηση λοβαστατίνης σε δόση 40 mg/kg ημερησίως ελάττωσε σημαντικά την ΑΠ σε DOCA-salt υπερτασικά ποντίκια, σε αντίθεση με τη βεζαφιμπράτη ή την άσκηση²⁴. Το ίδιο παρατηρήθηκε σε μια ακόμα μελέτη σχεδιασμένη προκειμένου να αξιολογήσει την επίδραση της λοβαστατίνης (20 mg/kg ημερησίως) στην εγκεφαλική αιματική ροή²⁵. Η λοβαστατίνη μετά από 4 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ σε SHR που έλαβαν θεραπεία συγκριτικά με αυτά που δεν έλαβαν θεραπευτική αγωγή.

Επίσης η ατορβαστατίνη χορηγούμενη σε δόση 50 mg/kg ανά ημέρα σε μια μελέτη διάρκειας ενός μήνα ελάττωσε σημαντικά την ΑΠ σε SHR, ενώ παράλληλα βελτίωσε την ενδοθηλιακή λειτουργία και ελάττωσε την παραγωγή ελεύθερων

ριζών οξυγόνου²⁶. Σε μια άλλη μελέτη παρόμοιας διάρκειας, 50 mg/kg ατορβαστατίνης ελάττωσαν τα επίπεδα ΑΠ σε επιρρεπή σε εγκεφαλικό (stroke prone) SHR, αλλά όχι σε WKY²⁷ δράση η οποία αποδόθηκε στη αυξημένη παραγωγή NO. Οι Ge και συν. κατά την προσπάθεια να μελετήσουν την επίδραση της ατορβαστατίνης στις δομικές αλλαγές και στην αναδιαμόρφωση της αορτής, παρατήρησαν ότι 10 εβδομάδες θεραπείας με ατορβαστατίνη οδήγησαν σε ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ σε SHR²⁸. Επιπλέον η ατορβαστατίνη (30 mg/kg ημερησίως) μείωσε ελαφρώς την ΑΠ σε υπερτασικά, νατριοευαίσθητα Dahl ποντίκια, ενώ συγχρόνως ελάττωσε την υπετροφία της αριστεράς κοιλίας και την πρωτεϊνουρία και βελτίωσε την ενδοθηλιακή λειτουργία²⁹.

Η πραβαστατίνη (70 mg/kg ανά ημέρα) προκάλεσε επίσης πτώση των επιπέδων της ΑΠ καθώς και της πρωτεϊνουρίας και της σπειραματικής βλάβης σε Dahl νατριοευαίσθητα ποντίκια³⁰. Σε μια επακόλουθη μελέτη σχετικά με την ικανότητα της πραβαστατίνης να περιορίσει τη νεφρική βλάβη Dahl νατριοευαίσθητα ποντίκια έλαβαν πραβαστατίνη σε δόση 20 mg/kg για 5 εβδομάδες³¹. Μετά το τέλος της θεραπείας η πραβαστατίνη ελάττωσε τόσο την ΑΠ όσο και την πρωτεϊνουρία. Σε μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε δύο μοντέλα υπερτασικών ποντικίων από τα οποία το πρώτο ήταν γενετικό ενώ το δεύτερο οφειλόταν σε αναστολή της σύνθεσης του NO, θεραπεία με ροσουβαστατίνη σε δόση 1,5, 10 ή 20 mg/kg για διάστημα 12 εβδομάδων προκάλεσε ελάττωση των ολικών περιφερικών αντιστάσεων και στα δύο μοντέλα ενώ ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ παρατηρήθηκε μόνο στα γενετικώς υπερτασικά ποντίκια³². Επιπρόσθετα η χορήγηση 10 mg/kg ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με πτώση των επιπέδων της ΑΠ καθώς και του οξειδωτικού stress σε SHR όχι όμως σε νορμοτασικά WKY³³.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΑΠ

Οι δύο πρώτες μελέτες σε ανθρώπους που αναφέρουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση των στατινών στα επίπεδα της ΑΠ δημοσιεύτηκαν πριν από 15 χρόνια περίπου (Πίν. 1). Η μια αφορούσε 20 ηλικιωμένους, νορμοτασικούς, υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς οι οποίοι είχαν τεθεί προηγουμένως σε υπολιπιδαιμική δίαιτα διάρκει-

ας ενός μήνα³⁴. Η χορήγηση σιμβαστατίνης στους ασθενείς αυτούς (10 mg ημερησίως) για διάστημα 12 μηνών, βελτίωσε σημαντικά τα επίπεδα των λιπιδίων χωρίς να επηρεάσει τα επίπεδα της ΑΠ ή την καρδιακή συχνότητα. Η δεύτερη μελέτη περιλάμβανε 49 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε σιμβαστατίνη (μέχρι 40 mg ημερησίως) ή σε placebo για διάστημα 3 μηνών³⁵. Κατά τη λήξη της μελέτης η σιμβαστατίνη προκάλεσε μη στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΣΑΠ (Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης) (5,2 mmHg) και ΔΑΠ (Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης) (3,5 mmHg) συγκριτικά με το placebo. Παρόμοια ευρήματα ανέφεραν οι Sartor και συν. σε 25 νορμοτασικούς, υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) οι οποίοι έλαβαν σιμβαστατίνη (10-20 mg ημερησίως) ή placebo για διάστημα 16 εβδομάδων³⁶. Η χορήγηση σιμβαστατίνης δεν βρέθηκε να επηρεάζει τα επίπεδα της ΑΠ ή τον γλυκαιμικό έλεγχο.

Σε αντίθεση με όσα αναφέρθηκαν μέχρι στιγμής, υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες οι οποίες αναφέρουν ότι η επίδραση της σιμβαστατίνης στην ΑΠ είναι θετική. Οι Tonolo και συν. τυχαιοποίησαν 26 υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία είτε σε σιμβαστατίνη (20 mg ημερησίως) είτε σε χολεστυραμίνη (6g/8ωρο) σε μια διασταυρούμενη μελέτη, προκειμένου να αξιολογήσουν την επίδραση των παραγόντων αυτών στην ΑΠ και την αποβολή λευκωματίνης στα ούρα. Οι δύο αυτοί παράγοντες ελάττωσαν κατά τον ίδιο βαθμό τα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα, αλλά μόνο η σιμβαστατίνη ελάττωσε σημαντικά τη ΔΑΠ και το ρυθμό απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα³⁷. Στη συνέχεια σε μια άλλη μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) λισινοπρίλη, μόνου και σε συνδυασμό με τη σιμβαστατίνη στην ΑΠ και την ενδοθηλιακή λειτουργία 56 υπερτασικών, νορμολιπιδαιμικών ασθενών³⁸. Μετά από 12 εβδομάδες ο συνδυασμός λισινοπρίλης σιμβαστατίνης ελάττωσε τα επίπεδα της ΑΠ κατά 38/23 mmHg, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν μόνο λισινοπρίλη η αντίστοιχη ελάττωση ήταν 32/22 mmHg. Παρόλα αυτά δεν αναφέρεται σύγκριση μεταξύ των ομάδων αυτών προκειμένου να διαπιστωθεί η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς. Επιπλέον σε μια μεγάλης κλίμακας μελέτη οι Borghi και συν. εξέτασαν την επίδραση διαφόρων υπολιπιδαιμικών παραγόντων στην ΑΠ ασθενών

Πίνακας 1. Στοιχεία σχετικά με την επίδραση των στατινών στην αρτηριακή πίεση προερχόμενα από μελέτες σε ανθρώπους.

Μελέτη	Είδος ασθενών	N	Αγωγή που έλαβαν	Διάρκεια	Μέτρηση ΑΠ	Μέση μεταβολή της ΣΑΠ/ΔΑΠ συγκριτικά με τα επίπεδα κατά την έναρξη στους ασθενείς που έλαβαν στατίνη (mmHg)
Antoniceili et al., Clin Ther 1990	HC, nort	20	10 mg Sim	12 μήνες	ΑΠ στο ιατρείο	NA
Morgan et al., J Hypertens Suppl 1990	HC, hyp	49	40 mg Sim vs plb	3 μήνες	ΑΠ στο ιατρείο	-5.2/-3.5
Sartor et al., Int J Clin Pharmacol Ther 1995	HC, nort, IDDM	25	10-20 mg Sim vs plb	16 εβ/δες	ΑΠ στο ιατρείο	NA
Tonolo et al., Eur J Clin Invest 2000	hyp, DM2	26	20 mg Sim vs Chol	20 μήνες§	ΑΠ στο ιατρείο	-5/-7*
Danaoglu et al., Anadolu Kardiyol Derg 2003	nort, hyp	56	Lis + 20 mg Sim vs Lis	12 εβ/δες	ΑΠ στο ιατρείο	-38*/-23*§ -32*/-22*§§
Borghi et al., Am Heart J 2004	HC	1356	20-40 mg Sim vs 4-24 g Chol vs 400-800 mg Gem vs δίαιτας	5 έτη	ΑΠ στο ιατρείο	NA
D'Agostino et al., Am J Cardiol 1993	HC, hyp	213	20-80 mg Lo	6 μήνες	ΑΠ στο ιατρείο	NA
Sung et al., Am J Hypertens 1997	HC and nort	70	20 mg Lo	6 εβ/δες	ΑΠ στο ιατρείο	-3/-2 # -8*/-3 ##
O'Callaghan et al., Blood Press 1994	HC, hyp	25	20-80 mg Pra vs plb	12 εβ/δες	ΑΠ στο ιατρείο	NA
Glorioso et al., Hypertension 1999	hyp	30	20-40 mg Pra vs plb	32 εβ/δες	ΑΠ στο ιατρείο	-8*/-5*
Ikeda et al., Am J Hypertens 2004	hyp	52	10 mg Pra vs 500 mg Prob	12 μήνες	ΑΠ στο ιατρείο	-4.7*/-0.7
Jarai et al., Orv Hetil 1996	HC, hyp	49	20 mg Flu	12 εβ/δες	ΑΠ στο ιατρείο	-5.0*/-2.0*
Derosa et al., Clin Ther 2003	HC, obese	99	80 mg Flu vs Orl vs 80mg Flu+Orl vs plb	12 μήνες	ΑΠ στο ιατρείο	-6*/-4*† -9*/-6* _
Leibovitz et al., Am						

J Hypertens 2001	HC, nort	17	10 mg Ator	20 εβ/δες	ΑΠ στο ιατρείο	-6*/-3*
Ferrier et al., J Am Coll Cardiol 2002	nort, hyp	22	80 mg Ator vs plb	6 μίνες	ΑΠ στο ιατρείο	-6*/-2*
Velussi et al., Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002	DM2, ICRF	165	10-40 mg Ator	18 μίνες	ΑΠ στο ιατρείο	-2/-4*
Raison et al., J Hum Hypertens 2002	HC, hyp	23	10 mg Ator	12 εβ/δες	ΑΠ στο ιατρείο	-2.6/-0.1
Shinohara et al., J Atheroscler Thromb 2005	HC, DM2	22	10 mg Ator	6 μίνες	ΑΠ στο ιατρείο	-4/-2
Sposito et al., Am J Cardiol 1999	HC, hyp	70	ACEi + 10 mg Pra ή 20 mg Lo vs α-MEA	16 εβ/δες	ΑΠ στο ιατρείο	-23*/-19*§ -12*/-15*§§
Borghetti et al., J Cardiovasc Pharmacol 2000	HC, hyp	41	10-40 mg Pra ή 10-40 mg Sim vs διαίτας	3 μίνες	ΑΠ στο ιατρείο	-18.2*/-10.5*
Ichihara et al., J Hum Hypertens 2005	HC, hyp	85	10 mg Pra vs 5 mg Sim vs 20 mg Flu vs όχι στατίνη	12 μίνες	ΑΠ στο ιατρείο	-2/+2_ -3/-2 -1/+1†
Abetel et al., Schweiz Med Woehenschr 1998	HC, hyp	23	40 mg Flu	12 εβ/δες	περιπατητική καταγεγραφή ΑΠ	-6.0*/-5.0*
Magen et al., Isr Med Assoc J. 2004	HC, hyp	48	20 mg Ator vs Vit C vs plb	8 εβ/δες	περιπατητική καταγεγραφή ΑΠ	-13.7*/-7.8*
Kanbay et al., Ren Fail 2005	HC, hyp	50	20 mg Ator vs διαίτας	8 εβ/δες	περιπατητική καταγεγραφή ΑΠ	-5.1*/-5.2*
Terzoli et al., J Cardiovasc Pharmacol. 2005	HC, hyp or HC, nort	74	10-20 mg Pra ή 10-20 mg Sim ή 5-10 mg Ator vs Lec	8 εβ/δες	περιπατητική καταγεγραφή ΑΠ	-5.7*/-3.5*_ -0.7/-1_

ΣΑΠ, συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ, διαστολική αρτηριακή πίεση, HC, ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, nort, νορμοτασικά άτομα, hyp, ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. ΣΔ1, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, ΣΔ2, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, nort, νορμολιπιδαιμικά άτομα, ICRF, άτομα που εμφανίζουν έναν τουλάχιστον μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, Sim, σιμβασατίνη, plb, placebo, Chol, χολεστυραμίνη, Lis, λινοπυρίλη, Gem, γεμφιβροζόλη, Lo, λοβασατίνη, Pra, προβατατίνη, Prob, προμπουκόλη, Flu, φλουβασατίνη, Opi, ορλιστάτη, Ator, ατορβαστατίνη, α-MEA, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, Vit C, βιταμίνη C, Lec, λεκιθίνη σόγιας, NA, δεν είναι διαθέσιμα

* σημαντική μεταβολή συγχρωτικά με τα επίπεδα κατά την έναρξη ή με τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου

§ μεταβολή της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν στατίνη + α-MEA, §§ μεταβολή της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν α-MEA

μεταβολή της αρτηριακής πίεσης κατά την ηρεμία, # μεταβολή της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια μαθηματικού test

† μεταβολή της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν φλουβασατίνη

_ μεταβολή της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν φλουβασατίνη + ορλιστάτη

— μεταβολή της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν προβατατίνη συγχρωτικά με τα επίπεδα της κατά την έναρξη

| μεταβολή της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν σιμβασατίνη συγχρωτικά με τα επίπεδα της κατά την έναρξη

_ μεταβολή της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση, __ μεταβολή της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα των νορμοτασικών ατόμων

με υπερχοληστερολαιμία³⁹. Οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη Brisighella Heart Study, κατά την οποία 1356 άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε υπολιπιδαιμική δίαιτα, σε χολεστυραμίνη, σε γεφιμβροζίλη ή σε σιμβαστατίνη για διάστημα 5 ετών. Κατά την έναρξη οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε 4 ομάδες (quartiles) ανάλογα με τα επίπεδα της ΣΑΠ που παρουσίαζαν. Με όλες τις υπολιπιδαιμικές μεθόδους που αναφέρθηκαν παραπάνω παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ η οποία αφορούσε τις ομάδες ασθενών που εμφάνιζαν τα υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ. Η ελάττωση αυτή ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν υπολιπιδαιμική αγωγή η οποία δεν περιελάμβανε στατίνη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αν και στο 93% των ασθενών που έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή η δοσολογία των χορηγούμενων φαρμάκων διατηρήθηκε σταθερή καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, στο υπόλοιπο 7% τροποποιήθηκε ελαφρώς προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερος έλεγχος των επιπέδων της ΑΠ.

Η πρώτη μελέτη στην οποία αξιολογήθηκε η επίδραση της λοβαστατίνης στην ΑΠ αποτελούσε μέρος μια ανοικτής πολυκεντρικής μελέτης σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα της λοβαστατίνης σε ασθενείς με μη οικογενή πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία⁴⁰. Σε μια υποομάδα του αρχικού πληθυσμού της μελέτης αποτελούμενη από 213 υπερτασικούς ασθενείς, 6 μήνες θεραπείας με λοβαστατίνη σε δόση 20-80 mg ημερησίως δεν φάνηκε να επηρεάζουν σημαντικά τα επίπεδα της ΔΑΠ. Ακολούθως μια άλλη μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της λοβαστατίνης στα επίπεδα της ΑΠ και την αντιδραστικότητα της ΑΠ στο stress σε 37 νορμοτασικούς, υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς καθώς και σε 33 νορμολιπιδαιμικά άτομα που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου⁴¹. Σε 26 άτομα από την ομάδα των ασθενών τέθηκε ένα τυποποιημένο μαθηματικό test (mental arithmetic test, MAT) κατά την έναρξη και κατά τη λήξη της μελέτης. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με λοβαστατίνη (20 mg ημερησίως) στην ομάδα των ασθενών διαπιστώθηκε μη σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΣΑΠ κατά την ηρεμία (3 mmHg) ενώ σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΣΑΠ παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του MAT (8 mmHg) συγκριτικά με τα επίπεδα της ΣΑΠ κατά την έναρξη.

Σε μια μελέτη σχεδιασμένη προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της πραβαστατίνης στα

επίπεδα της ΑΠ, 25 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή τυχαιοποιήθηκαν είτε σε πραβαστατίνη σε δόση 20-80 mg ημερησίως είτε σε placebo για διάστημα 12 εβδομάδων⁴². Στο τέλος της περιόδου αυτής η πραβαστατίνη ελάττωσε τα επίπεδα της ολικής και της LDL-χοληστερόλης χωρίς να επηρεάσει τα επίπεδα της ΣΑΠ και της ΔΑΠ. Σε μια διπλή τυφλή διασταυρούμενη μελέτη 30 ασθενείς με ήπια υπερχοληστερολαιμία και αρτηριακή υπέρταση για την οποία δεν ελάμβαναν αγωγή τυχαιοποιήθηκαν σε πραβαστατίνη (20-40 mg ημερησίως) ή σε placebo. Στους 25 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη διάρκειας 32 εβδομάδων μελέτη, η πραβαστατίνη ελάττωσε τα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης ενώ παράλληλα συσχετίστηκε με σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ (8/5 mmHg) συγκριτικά με το placebo. Συγχρόνως η πραβαστατίνη περιορίσε την αύξηση των επιπέδων της ΑΠ, την προκαλούμενη από τη δοκιμασία ψυχρού ύδατος (cold pressor test) και ελάττωσε τα κυκλοφορούντα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 (endothelin-1)⁴³. Σε μια άλλη διασταυρούμενη μελέτη 52 υπερτασικοί ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή τυχαιοποιήθηκαν σε πραβαστατίνη σε δόση 10 mg ή σε προμπουκόλη (500 mg) και αντίστροφα για χρονικό διάστημα 12 μηνών συνολικά⁴⁴. Η αγωγή με πραβαστατίνη συσχετίστηκε με σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΣΑΠ της τάξης των 5 mmHg χωρίς να ελαττώσει σημαντικά τα επίπεδα της ΔΑΠ, ενώ η προμπουκόλη δεν επηρέασε τα επίπεδα ούτε της ΣΑΠ ούτε της ΔΑΠ.

Η επίδραση της φλουβαστατίνης στα επίπεδα της ΑΠ διερευνήθηκε σε μια μελέτη η οποία περιελάμβανε 49 υπερτασικούς και υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, οι οποίοι ακολούθησαν κάποια υπολιπιδαιμική αγωγή για διάστημα 8 εβδομάδων⁴⁵. Στο τέλος της περιόδου αυτής 36 ασθενείς με επίπεδα LDL-χοληστερόλης >160 mg/dl έλαβαν φλουβαστατίνη σε δόση 20 mg ημερησίως και για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των οποίων η φλουβαστατίνη συσχετίστηκε με σημαντική ελάττωση των επιπέδων τόσο της ΣΑΠ (-5 mmHg) όσο και της ΔΑΠ (-2 mmHg). Σε μια μεταγενέστερη μελέτη διάρκειας 12 μηνών, 99 παχύσαρκοι ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία έλαβαν είτε 120 mg ορλιστάτης, είτε 80 mg φλουβαστατίνης, είτε το συνδυασμό των δύο, είτε placebo. Κατά τη λήξη της μελέτης στους ασθενείς που έλαβαν φλουβαστατίνη ή ορλιστάτη παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ της τάξης των 6/4 mmHg συγκριτικά με τις τιμές

κατά την έναρξη. Στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό των δύο φαρμάκων η ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ ήταν της τάξης των 9/6 mmHg⁴⁶.

Οι Leibovitz και συν. είναι οι πρώτοι οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση της ατορβαστατίνης στην ΑΠ σε μια μελέτη σχεδιασμένη προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της στατίνης αυτής στην αρτηριακή ευενδοτότητα⁴⁷. Σε 17 νορμοτασικούς, υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς χορήγησαν 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως, δόση η οποία τιτλοποιήθηκε μέχρι να επιτευχθούν τα επίπεδα στόχος της LDL-χοληστερόλης. Μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας η ατορβαστατίνη παράλληλα με τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών και της ευενδοτότητας των μικρού μεγέθους αγγείων ελάττωσε και τα επίπεδα της ΑΠ κατά 6/3 mmHg. Μια άλλη διασταυρούμενη μελέτη εξέτασε την επίδραση της ατορβαστατίνης στην ΑΠ και τη δυσκαμψία των μεγάλου μεγέθους αρτηριών σε μια ομάδα αποτελούμενη από 22 νορμολιπιδαιμικούς ασθενείς με μεμονωμένη συστολική αρτηριακή υπέρταση⁴⁸. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη χορηγούμενη σε δόση 80 mg ημερησίως ή σε placebo και αντίστροφα για διάστημα 6 μηνών συνολικά. Συγκριτικά με το placebo η ατορβαστατίνη βελτίωσε τα επίπεδα των λιπιδίων και τη συστηματική αρτηριακή ευενδοτότητα, ενώ παράλληλα ελάττωσε τα επίπεδα της ΑΠ κατά 6/2 mmHg. Ακολούθως οι Velussi και συν. χορήγησαν σε 165 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι εμφάνιζαν έναν ακόμη μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, ατορβαστατίνη (10-40 mg ημερησίως) για διάστημα 18 μηνών⁴⁹. Κατά τη λήξη της μελέτης η ατορβαστατίνη ελάττωσε τα επίπεδα της ΔΑΠ καθώς και τα επίπεδα ινωδογόνου και την απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα. Τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε μια μελέτη ελεγχόμενη με placebo, η οποία διενεργήθηκε σε 23 υπερτασικούς ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και η οποία αποσκοπούσε πρωταρχικά στο να εκτιμήσει την επίδραση της ατορβαστατίνης στην αορτική δυσκαμψία⁵⁰. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας η ατορβαστατίνη χορηγούμενη σε δόση 10 mg ημερησίως ελάττωσε σημαντικά τα επίπεδα της ολικής και της LDL-χοληστερόλης, χωρίς να επηρεάσει τα επίπεδα της ΑΠ. Σε μια επακόλουθη μελέτη σχεδιασμένη προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση των στατινών στην περιοχική αρτηριακή δυσκαμψία⁵¹, 22 υπερχοληστερολαιμικοί ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έλαβαν για διάστημα 6 μηνών 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως.

Μικρού βαθμού ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ, μη στατιστικά σημαντική παρατηρήθηκε κατά τη λήξη της μελέτης, ενώ η αρτηριακή δυσκαμψία των αρτηριών των κάτω άκρων βελτιώθηκε σημαντικά.

Μια σειρά μελετών εξέτασε τη μεταβολή των επιπέδων της ΑΠ σε πληθυσμούς ασθενών που έλαβαν υπολιπιδαιμική αγωγή με διάφορες στατίνες. Οι Sposito και συν. αξιολόγησαν την επίδραση που ασκεί στην ΑΠ η μεμονωμένη χορήγηση ενός αΜΕΑ (εναλαπρίλη ή λισινοπρίλη) καθώς και η χορήγηση του σε συνδυασμό με στατίνη (πραβαστατίνη ή λοβαστατίνη)⁵². Παρατήρησαν ότι η συνδυασμένη χορήγηση αΜΕΑ και στατίνης συσχετίστηκε με μεγαλύτερη ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση αΜΕΑ διαφορά η οποία ήταν στατιστικά σημαντική μόνο για τα επίπεδα της ΔΑΠ. Ακολούθως οι Borghi και συν. χορήγησαν πραβαστατίνη ή σιμβαστατίνη σε 41 υπερτασικούς, υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή και τους συνέκριναν με ασθενείς που ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή σε συνδυασμό με υπολιπιδαιμική δίαιτα⁵³. Μετά την πάροδο 3 εβδομάδων σημαντική διαφορά στα επίπεδα της ΑΠ παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο ομάδων (18.2/10.5 mmHg), με την ομάδα των ασθενών που έλαβαν στατίνη να εμφανίζει χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ. Σε μια άλλη μελέτη 85 υπερτασικοί, υπερχοληστερολαιμικοί ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή τυχαιοποιήθηκαν σε 10 mg πραβαστατίνης, σε 5 mg σιμβαστατίνης, σε 20 mg φλουβαστατίνης ή σε υπολιπιδαιμική αγωγή η οποία δεν περιελάμβανε στατίνη¹⁶. Στο τέλος της μελέτης κανένας από τους παραπάνω υπολιπιδαιμικούς παράγοντες δεν βρέθηκε να επηρεάζει τα επίπεδα της ΑΠ.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΜΕ ΠΕΡΙΠΑΤΗΤΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΠ

Αν και τα τελευταία χρόνια υπάρχει πληθώρα δεδομένων αναφορικά με την επίδραση των στατινών στα επίπεδα της ΑΠ, η πλειονότητα των μελετών που διερεύνησαν την παράμετρο αυτή χρησιμοποίησαν για τον προσδιορισμό των επιπέδων της ΑΠ μετρήσεις στο ιατρείο και όχι την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ η οποία αποτελεί την πλέον αξιόπιστη τεχνική για τον εντοπισμό ακόμη και μικρών μεταβολών στην ΑΠ. Η πρώτη μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ περιελάμβανε 23 υπερτασικούς, υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς οι οποίοι έλα-

βαν 40 mg φλουβαστατίνης ημερησίως για διάστημα 12 εβδομάδων⁵⁴. Κατά τη λήξη της μελέτης σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΣΑΠ και ΔΑΠ (6,2/5,3 mmHg) παρατηρήθηκε στους ασθενείς αυτούς. Σε μια επόμενη μελέτη 48 υπερλιπιδαιμικοί ασθενείς με ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν σε 20 mg ατορβαστατίνης ημερησίως, σε βιταμίνη C ή σε placebo για διάστημα 8 εβδομάδων⁵⁵. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη βελτίωσε σημαντικά το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών ενώ παράλληλα συσχετίστηκε με εντυπωσιακή ελάττωση των επιπέδων της ΣΑΠ (-13.7 mmHg) και της ΔΑΠ (-7.8 mmHg) καθώς και με βελτίωση της αγγειοδιαστολής της εξαρτώμενης από τη ροή στη βραχιόνιο αρτηρία. Στη συνέχεια μια άλλη μελέτη η οποία αποσκοπούσε αποκλειστικά στο να διερευνήσει την επίδραση της ατορβαστατίνης στα επίπεδα της ΑΠ συμπεριέλαβε 50 ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή από τους οποίους 26 έλαβαν ατορβαστατίνη σε δόση 20 mg ημερησίως ενώ οι υπόλοιποι ακολούθησαν υπολιπιδαιμική δίαιτα για χρονικό διάστημα 8 εβδομάδων⁵⁶. Και στη μελέτη αυτή η χορήγηση ατορβαστατίνης συσχετίστηκε με σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ (5,1/5,2 mmHg) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Πρόσφατα οι Terzoli και συν. τυχαιοποίησαν 74 υπερτασικούς ή νορμοτασικούς, υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς σε θεραπεία με στατίνη (10-20 mg σιμβαστατίνη ή πραβαστατίνη ή 5-10 mg ατορβαστατίνη), ή σε λεκιθίνη σόγιας (20 g ημερησίως) για χρονικό διάστημα 8 εβδομάδων⁵⁷. Η θεραπεία με στατίνη οδήγησε σε σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ της τάξης των 5,7/3,5 mmHg στους υπερτασικούς ασθενείς, ενώ μεταβολές της ΑΠ δεν παρατηρήθηκαν στους νορμοτασικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με στατίνη ή στους ασθενείς που έλαβαν λεκιθίνη σόγιας.

ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΣΩ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ ΟΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΕΛΑΤΤΩΝΟΥΝ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΑΠ

Πληθώρα δεδομένων υποδεικνύει ένα σύνολο πιθανών μηχανισμών μέσω των οποίων οι στατίνες θα μπορούσαν να επηρεάσουν ευεργετικά τα επίπεδα της ΑΠ. Για παράδειγμα *in vitro* μελέτες εμφανίζουν τις στατίνες να αναστέλλουν τη μεταμόσχευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (VSMC)^{15,58}. Η δράση αυτή των στατινών θα μπορούσε να επιβραδύνει την εξέλιξη της αρτηριοσκληρωτικής διαδικασίας στο

τοίχωμα των αγγείων. Η άποψη αυτή ενισχύεται και από δεδομένα που υποστηρίζουν ότι οι στατίνες μπορούν να αυξήσουν την ενδοτικότητα των αρτηριών μικρού και μεγάλου μεγέθους, βελτιώνοντας τις ελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού δικτύου^{16,47,48}. Ακόμη λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η αρτηριακή υπερπλασία και η αρτηριοσκληρωτική συμβάλλουν σημαντικά στην άνοδο των επιπέδων της ΑΠ, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η βελτίωση της ελαστικότητας των αρτηριών είναι δυνατόν να οδηγήσει μακροπρόθεσμα σε ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ.

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι στατίνες αυξάνουν την παραγωγή NO από το ενδοθηλίο και βοηθούν στην αποκατάσταση της διαταραγμένης ενδοθηλιακής λειτουργίας, δράση η οποία εκδηλώνεται πριν ακόμη παρατηρηθούν σημαντικές ελαττώσεις των επιπέδων της χοληστερόλης στο πλάσμα^{59,60}. Με βάση τα ευρήματα αυτά υποστηρίχθηκε η άποψη ότι οι στατίνες βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία και μέσω άλλων μηχανισμών, πέρα από την ελάττωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν την ελαττωμένη παραγωγή δραστηκών ριζών οξυγόνου^{14,26,33}, την αυξημένη έκφραση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (61) ή την ελάττωση των επιπέδων της καβεολίνης στο πλάσμα⁶². Σε μερικές από τις παραπάνω μελέτες η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας οδήγησε σε αύξηση της αρτηριακής αγγειοδιαστολής και συσχετίστηκε με ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ^{26,29}, αναπαριστώντας κατά αυτόν τον τρόπο έναν πιθανό μηχανισμό ελάττωσης των επιπέδων της ΑΠ.

Επιπρόσθετα αναφέρεται ότι ορισμένες δράσεις των στατινών μπορεί να συνεισφέρουν στην τροποποίηση του αγγειακού τόνου προς την κατεύθυνση της αγγειοδιαστολής. Πιο συγκεκριμένα οι φαρμακευτικοί αυτοί παράγοντες θεωρείται ότι εξασθενούν την αγγειοσυσπαστική δράση της ενδοθηλίνης-1 καθώς έχει αναφερθεί ότι αναστέλλουν την παραγωγή ενδοθηλίνης-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα *in vitro*⁶³ και ότι ελαττώνουν τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 στο πλάσμα *in vivo*⁴³. Παράλληλα κάποιες στατίνες θεωρείται ότι προκαλούν χάλαση των VSMC ελαττώνοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca²⁺, δράση η οποία αποδίδεται στον αποκλεισμό των διαύλων Ca²⁺ τύπου L, τον οποίο ενδέχεται να προκαλούν οι λιπόφιλες στατίνες^{64,65}.

Ένας άλλος μηχανισμός μέσω του οποίου πιθανολογείται ότι οι στατίνες μπορούν να ελαττώ-

σουν τα επίπεδα της ΑΠ είναι η αλληλεπίδραση τους με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Μελέτες *in vitro* αναφέρουν ότι οι στατίνες ελαττώνουν την έκφραση των υποδοχέων τύπου I της αγγειοτενσίνης II στα VSMC^{26,66}. Παράλληλα *in vivo* μελέτες υποστηρίζουν ότι η θεραπευτική χορήγηση των στατινών μπορεί να ελαττώσει σημαντικά τα επίπεδα της αλδοστερόνης στο πλάσμα χωρίς να επηρεάσει τη δραστηριότητα της ρενίνης⁶⁷. Επιπρόσθετα υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η χορήγηση στατινών σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία αυξάνει την απέκκριση νατρίου στα ούρα⁶⁸. Οι δράσεις αυτές παριστούν πιθανούς μηχανισμούς μέσω των οποίων ενδέχεται να ασκείται η ευεργετική επίδραση των στατινών στα επίπεδα της ΑΠ, δεδομένου ότι η υπερχοληστερολαιμία η σχετιζόμενη με τις διατροφικές συνήθειες των ασθενών προδιαθέτει στη συσσώρευση αλατοκορτικοειδών καθώς και στην κατακράτηση νατρίου σε SHR⁶⁹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σειρά κλινικών και πειραματικών μελετών αξιολόγησε την επίδραση των στατινών και σε άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου πέραν της υπερλιπιδαιμίας. Η επίδραση των στατινών στην ΑΠ συγκαταλέγεται μεταξύ των παραμέτρων που μελετήθηκαν, χωρίς όμως να έχει διερευνηθεί πλήρως. Οι μελέτες σε πειραματόζωα οι οποίες αναφέρουν θετικά αποτελέσματα υπερτερούν ελαφρώς έναντι αυτών που αναφέρουν αρνητικά αποτελέσματα, καθιστώντας πιθανή την ύπαρξη ευεργετικής επίδρασης ενώ η πλειονότητα των μελετών σε ανθρώπους πιστοποιεί τη συσχέτιση αυτή. Μεταξύ των παραπάνω μελετών αυτές που χρησιμοποίησαν την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ αναφέρουν ότι η χορήγηση των στατινών συσχετίστηκε με σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΣΑΠ και ΔΑΠ, ελάττωση η οποία κυμαίνεται από 5-6 mmHg και η οποία παρατηρείται κυρίως σε υπερτασικούς ασθενείς γεγονός το οποίο έχει επισημανθεί και αλλού⁷⁰. Συγχρόνως πειραματικά δεδομένα προτείνουν την ύπαρξη πιθανών μηχανισμών μέσω των οποίων ενδέχεται να ασκείται η δράση αυτή των στατινών. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των μελετών που αναφέρθηκαν παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς δεδομένου ότι το δείγμα ασθενών ήταν περιορισμένο σε έκταση, ο σχεδιασμός ήταν ελλιπής, τα επίπεδα της ΑΠ δεν είχαν συμπεριληφθεί στα πρωταρχικά

καταληκτικά σημεία, ενώ σε ότι αφορά τις μελέτες που συμπεριέλαβαν την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, αυτές ήταν ιδιαίτερα σύντομες σε διάρκεια. Συνεπώς προκειμένου να διευκρινιστεί πλήρως η επίδραση των στατινών στα επίπεδα της ΑΠ απαιτείται επιπρόσθετη έρευνα αποτελούμενη από μακροχρόνιες μελέτες, κατάλληλα σχεδιασμένες οι οποίες θα διαθέτουν στατιστική ισχύ και θα χρησιμοποιούν την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ ως πρωταρχική μεταβλητή.

SUMMARY

Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos P, Lasaridis AN. Effects of statins on blood pressure: a review of the experimental and clinical evidence. *Arterial Hypertension* 2008; 17: 128-139.

In addition to the lipid-lowering properties of statins, in the past few years a substantial number of basic and clinical studies tried to evaluate the effects of these agents on other cardiovascular parameters. Among the latter studies, some have examined the general action of a statin on blood pressure among various other factors, while others aimed to particularly determine this effect. Data from animal studies is rather conflicting, as there seemed to be only a minor prevalence of studies giving positive results over those giving negative results or showing the absence of any effect of statins on blood pressure. The majority of human studies in this field however, show a beneficial impact of statins on blood pressure and most statin compounds used today in clinical practice has been reported to lower blood pressure levels. Recent clinical studies using ambulatory blood pressure measurements particularly support these findings. Moreover, although the exact actions of statins responsible for this effect are unknown, several mechanisms possibly involved can be speculated. This review summarizes the existing to date data on the effect of statins on blood pressure, deriving from either animal or human studies, aiming to give an overview of the current knowledge and to provide perspectives for future research in the field.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425-30.
2. Mason JC. Statins and their role in vascular protection. *Clin Sci* 2003; 105: 251-66.
3. Toto RD, Grundy SM, Vega GL. Pravastatin treatment of very low density, intermediate density and low density lipoproteins in hypercholesterolemia and combined

- hyperlipidemia secondary to the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2000; 20: 12-17.
4. *Mikhailidis DP, Wierzbicki AS.* HDL-cholesterol and the treatment of coronary heart disease: contrasting effects of atorvastatin and simvastatin. *Curr Med Res Opin* 2000; 16: 139-46.
 5. *Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
 6. *Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.* Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
 7. *Heart Protection Study Collaborative Group.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
 8. *Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM.* Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
 9. *Costa A, Casamitjana R, Casals E, et al.* Effects of atorvastatin on glucose homeostasis, postprandial triglyceride response and C-reactive protein in subjects with impaired fasting glucose. *Diabet Med* 2003; 20: 743-5.
 10. *Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Ronnema T.* Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 598-605.
 11. *Ohrvall M, Lithell H, Johansson J, Vessby B.* A comparison between the effects of gemfibrozil and simvastatin on insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 1995; 44: 212-7.
 12. *Hognestad A, Aukrust P, Wergeland R, et al.* Effects of conventional and aggressive statin treatment on markers of endothelial function and inflammation. *Clin Cardiol* 2004; 27: 199-203.
 13. *Mayer J, Eller T, Brauer P, et al.* Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992; 64: 196-201.
 14. *Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, et al.* Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 154: 87-96.
 15. *Negre-Aminou P, van Vliet AK, van Erck M, van Thiel GC, van Leeuwen RE, Cohen LH.* Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345: 259-68.
 16. *Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Kaneshiro Y, Saruta T.* Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 103-9.
 17. *Li N, Sawamura M, Nara Y, et al.* HMG-CoA reductase inhibitor affects blood pressure and vascular reactivity. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1995; 22: 316-7.
 18. *Ledingham JM, Lavery R.* Fluvastatin remodels resistance arteries in genetically hypertensive rats, even in the absence of any effect on blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29: 931-4.
 19. *Kansui Y, Fujii K, Goto K, Abe I, Iida M.* Effects of fluvastatin on endothelium-derived hyperpolarizing factor- and nitric oxide-mediated relaxations in arteries of hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31: 354-9.
 20. *Oubina MP, de las Heras N, Cediel E, et al.* Synergistic effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibition on inflammatory markers in atherosclerotic rabbits. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 655-62.
 21. *Hayashi A, Suzuki M, Ogawa Y, Sonoda R, Sasamata M.* Post-stroke atorvastatin treatment reduces neurological deficits and mortality rate in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 893-8.
 22. *Loch D, Levick S, Hoey A, Brown L.* Rosuvastatin attenuates hypertension-induced cardiovascular remodeling without affecting blood pressure in DOCA-salt hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 396-404.
 23. *Jiang J, Roman RJ.* Lovastatin prevents development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 968-74.
 24. *Gross V, Schneider W, Schunck WH, Mervaala E, Luft FC.* Chronic effects of lovastatin and bezafibrate on cortical and medullary hemodynamics in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive mice. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1430-9.
 25. *Regrigny O, Atkinson J, Capdeville-Atkinson C, Liminana P, Chillon JM.* Effect of lovastatin on cerebral circulation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 1105-10.
 26. *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: 1450-7.
 27. *Kishi T, Hirooka Y, Mukai Y, Shimokawa H, Takeshita A.* Atorvastatin causes depressor and sympatho-inhibitory effects with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2003; 21: 379-86.
 28. *Ge CJ, Hu SJ, Wu YS, Chen NY.* Effects of atorvastatin on vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *J Zhejiang Univ Sci* 2003; 4: 612-5.
 29. *Zhou MS, Jaimes EA, Raj L.* Atorvastatin prevents end-organ injury in salt-sensitive hypertension: role of eNOS and oxidant stress. *Hypertension* 2004; 44: 186-90.
 30. *Wilson TW, Alonso-Galicia M, Roman RJ.* Effects of lipid-lowering agents in the Dahl salt-sensitive rat. *Hypertension* 1998; 31: 225-31.
 31. *Kido M, Ando K, Oba S, Fujita T.* Renoprotective effect

- of pravastatin in salt-loaded Dahl salt-sensitive rats. *Hypertens Res* 2005; 28: 1009-15.
32. *Susic D, Varagic J, Ahn J, Slama M, Frohlich ED.* Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1091-7.
 33. *Sicard P, Lauzier B, Oudot A, 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.
 34. *Antonicelli R, Onorato G, Pagelli P, Pierazzoli L, Paciaroni E.* Simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in elderly patients. *Clin Ther* 1990;12:165-71.
 35. *Morgan T, Anderson A, McDonald P, Hopper J, Macaskill G.* Simvastatin in the treatment of hypercholesterolaemia in patients with essential hypertension. *J Hypertens Suppl* 1990; 8: 25-30.
 36. *Sartor G, Katzman P, Eizyk E, et al.* Simvastatin treatment of hypercholesterolemia in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33: 3-6.
 37. *Tonolo G, Melis MG, Formato M, et al.* Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 980-7.
 38. *Danaoglu Z, Kultursay H, Kayikcioglu M, Can L, Payzin S.* Effect of statin therapy added to ACE-inhibitors on blood pressure control and endothelial functions in normolipidemic hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 331-7.
 39. *Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A.* Brisighella Heart Study Working Party. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J* 2004; 148: 285-92.
 40. *D'Agostino RB, Kannel WB, Stepanians MN, D'Agostino LC.* Efficacy and tolerability of lovastatin in hypercholesterolemia in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 82-7.
 41. *Sung BH, Izzo JL Jr, Wilson MF.* Effects of cholesterol reduction on BP response to mental stress in patients with high cholesterol. *Am J Hypertens* 1997; 10: 592-9.
 42. *O'Callaghan CJ, Krum H, Conway EL, et al.* Short term effects of pravastatin on blood pressure in hypercholesterolaemic hypertensive patients. *Blood Press* 1994; 3: 404-6.
 43. *Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, 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.
 44. *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: 502-6.
 45. *Jarai Z, Kapocsi J, Farsang C, et al.* Effect of fluvastatin on serum lipid levels in essential hypertension. *Orv Hetil* 1996; 137: 1857-9.
 46. *Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R.* Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both an anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Ther* 2003; 25: 1107-22.
 47. *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.
 48. *Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, et al.* Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1020-5.
 49. *Velussi M.* Long term (18-month) efficacy of atorvastatin therapy in type 2 diabetics at cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12: 29-35.
 50. *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.
 51. *Shinohara K, Shoji T, Kimoto E, et al.* Effect of atorvastatin on regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 205-10.
 52. *Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JA.* Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999; 83: 1497-9.
 53. *Borghi C, Prandin MG, Costa FV, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E.* Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 549-55.
 54. *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.
 55. *Magen E, Viskoper R, Mishal J, et al.* Resistant arterial hypertension and hyperlipidemia: atorvastatin, not vitamin C, for blood pressure control. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 742-6.
 56. *Kanbay M, Yildirim A, Bozbas H, et al.* Statin therapy helps to control blood pressure levels in hypertensive dyslipidemic patients. *Ren Fail* 2005; 27: 297-303.
 57. *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.
 58. *Corpataux JM, Naik J, Porter KE, London NJ.* The effect of six different statins on the proliferation, migration, and invasion of human smooth muscle cells. *J Surg Res* 2005; 129: 52-6.
 59. *Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al.* Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-7.
 60. *O'Driscoll G, Green D, Taylor RR.* Simvastatin, an HMG-

- coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 97: 1126-31.
61. *Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK.* Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-35.
62. *Feron O, Dessy C, Desager JP, Balligand JL.* Hydroxymethylglutarylcoenzyme-A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001; 103: 113-8.
63. *Seeger H, Mueck AO, Lippert TH.* Fluvastatin increases prostacyclin and decreases endothelin production by human umbilical vein endothelial cells. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 270-2.
64. *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.
65. *Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M.* Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1205-13.
66. *Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, 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.
67. *Ide H, Fujiya S, Aanuma Y, Agishi Y.* Effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on plasma lipids and steroid hormones. *Clin Ther* 1990; 12: 410-20.
68. *Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, et al.* Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. *Am Heart J* 2004; 148: 635-40.
69. *Rubattu S, Volpe M, Enea I, Russo R, Romano M, Trimarco B.* Influence of hypercholesterolemia on adrenal steroid metabolism and electrolyte balance in spontaneously hypertensive rats. *Endocrinology* 1993; 133: 2015-21.
70. *Milionis HJ, Liberopoulos EN, Achimastos A, Elisaf MS, Mikhailidis DP.* Statins: another class of antihypertensive agents? *J Hum Hypertens* 2006; 20: 320-35.