

Ευεργετική επίδραση των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II στους δείκτες φλεγμονής σε υπερτασικούς ασθενείς*

Σ.-Μ. Γ. Κυβέλου
Γ.Π. Βυσσούλης
Δ.Ν. Αδαμόπουλος
Α.Ι. Ζερβουδάκη
Σ. Δημητρακόπουλος
Π. Πιέτρη
Χ.Ι. Στεφανάδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hsCRP) αποτελεί ισχυρό δείκτη φλεγμονής, δρώντας επίσης και ως προαθηρωματικός παράγοντας. Το αμυλοειδές Α του ορού (SAA), ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, αυξάνεται σε φλεγμονώδεις διεργασίες, υπό την επίδραση της IL-6. Αυξημένα επίπεδα της hsCRP και του SAA έχουν συσχετιστεί με τις ενεργές αθηρωματικές βλάβες στη στεφανιαία νόσο, καταδεικνύοντας τη φλεγμονώδη φύση τους. Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της επίδρασης της αντιυπερτασικής αγωγής με όλους τους αναστολείς των υποδοχέων AT1 της αγγειοτενσίνης II (AYA) στους ανωτέρω δείκτες φλεγμονής. Η μελέτη περιέλαβε 200 διαδοχικούς, μη διαβητικούς ασθενείς, με ανεπίπλεκτη ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση (μέση ΑΠ: 164/100 mmHg), χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Εξ' αυτών 63 παρουσίαζαν παθολογική ανοχή στη γλυκόζη (IGT) και 54 ήταν καπνιστές. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινικό, βιοχημικό και υπερηχογραφικό έλεγχο πριν την έναρξη θεραπείας, ο οποίος επαναλήφθηκε μετά από 6 μήνες μονοθεραπείας με AYA, ενώ σε κάποιους από αυτούς προστέθηκαν 12,5 mg χλωροθαλιδόνης. Γενικά, η αντιυπερτασική αγωγή με AYA μείωσε τόσο τα επίπεδα της hsCRP (από 2,34 σε 1,73 mg/lit), όσο και του SAA (από 5,1 σε 4,4 mg/lit) ($p < 0,0001$). Ειδικότερα, ανάλογα με το φαρμακευτικό παράγοντα που χορηγήθηκε, η μεγαλύτερη μείωση της hsCRP παρατηρήθηκε κατά σειρά με Candesartan (CAN, $n=31$, -27%, $p=0,02$), Irbesartan (IRB, $n=33$, -25%, $p=0,02$), Losartan (LOS, $n=32$, -19%, $p=0,04$), Valsartan (VAL, $n=42$, -13%, $p=0,04$), Telmisartan (TEL, $n=31$, -9%, $p=0,02$), αλλά όχι με Eprosartan (EPR, $n=31$, 3,8%, $p=NS$). Αντίστοιχα, τα επίπεδα των τιμών του SAA μειώθηκαν περισσότερο κατά σειρά με LOS (-18%, $p=0,03$), IRB (-13%, $p=0,003$), CAN (-13%, $p=0,03$), VAL (-7,6%, $p=0,04$), TEL (-4,5%, $p=0,04$), αλλά και πάλι όχι με EPR (10% $p=NS$). Μικρότερη μείωση στις τιμές της hsCRP παρατηρήθηκε στους καπνιστές (-2,4 έναντι -19,4%, $p=0,02$), ενώ στους ασθενείς με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη η μείωση των επιπέδων του SAA ήταν μεγαλύτερη (-12,7 έναντι -5,6%, $p=0,05$). Η αντιυπερτασική θεραπεία με AYA μπορεί να επιβραδύνει τη φλεγμονώδη διεργασία μέσω μείωσης των τιμών της hsCRP και του SAA, ιδιαίτερα στους μη καπνιστές με παθολογική ανοχή στη γλυκόζη (IGT), ανάλογα με τον εκάστοτε χορηγούμενο θεραπευτικό παράγοντα.

Μονάδα Υπέρτασης,
Α' Καρδιολογική Κλινική
του Πανεπιστημίου Αθηνών Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ

* Η εργασία ανακοινώθηκε στο 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης (17-19 Μαρτίου 2005, Αθήνα).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία αποτελούν τους βασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβλήματα, αφού στο σύνολό τους προάγουν την καταστροφή του αγγειακού ενδοθηλίου. Φυσιολογικά το ενδοθήλιο των αγγείων, υπό την επίδραση βιοχημικών και φυσικών ερεθισμάτων, απελευθερώνει χημικούς μεσολαβητές με στόχο τη διατήρηση στο ακέραιο της δομής και της λειτουργίας των αγγείων.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (high sensitivity C - reactive protein, hsCRP) είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης, που παράγεται από το ήπαρ και φυσιολογικά απαντάται σε χαμηλά επίπεδα στην κυκλοφορία. Τα επίπεδα αυτά μπορεί να αυξηθούν έως και 1000 φορές, υπό την επίδραση φλεγμονωδών ερεθισμάτων όπως τραύμα, επιμόλυνση, ή ιστικός τραυματισμός. Τα τελευταία χρόνια, η hsCRP χρησιμοποιείται ως ανεξάρτητος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου και μάλιστα σύμφωνα με το Framingham score, επίπεδα μικρότερα από 1 ή 1 έως 3 και μεγαλύτερα του 3 mg/L, σχετίζονται με χαμηλό, μέτριο και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αντίστοιχα¹. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν πως η hsCRP μετέχει ενεργά και σε αυτή την ίδια τη διαδικασία της αθηρογένεσης, μέσω φλεγμονωδών οδών. Συγκεκριμένα: 1) η hsCRP αποτελεί ερέθισμα για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, 2) η έκφραση του κυτταρικού μορίου προσκόλλησης (cell adhesive molecule, CAM) ενισχύεται από τη hsCRP, προάγοντας τη μετανάστευση λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και αυξάνοντας την προσκολλητικότητα αυτών στο τοίχωμα των αγγείων, 3) η αυξημένη hsCRP καταστέλλει τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων καθώς και την ικανότητα παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO), οδηγώντας συνολικά σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, 4) αυξημένη hsCRP επάγει την έκφραση και δραστηριότητα του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και 5) αυξάνει τη συσσώρευση και προσκολλητικότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων².

Με δεδομένο ότι η υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο της αθηρωμάτωσης και ότι η τελευταία φαίνεται να σχετίζεται με χρόνια, μικρής έντασης, φλεγμονώδη φαινόμενα, η μέτρηση της hsCRP σε

υπερτασικούς ασθενείς αποτελεί χρήσιμο προγνωστικό δείκτη κινδύνου.

Το αμυλοειδές A του ορού (serum amyloid A, SAA) ανήκει σε μια οικογένεια πρωτεϊνών οξείας φάσης που παράγονται ως απάντηση τόσο σε οξεία όσο και σε χρόνια φλεγμονώδη ερεθίσματα. Τα επίπεδά του μπορεί να αυξηθούν έως και 1000 φορές επίσης. Ο ακριβής του ρόλος στον οργανισμό δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις πως μετέχει στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της αθηρωμάτωσης. Ο ρόλος του με τα μέχρι σήμερα γνωστά δεδομένα διαμορφώνεται ως εξής: 1) αποτελεί τμήμα της απολιποπρωτεΐνης, της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (high density lipoprotein, HDL), 2) δρα χημειοτακτικά για τα μονοκύτταρα, 3) είναι παρών στις αθηρωματικές αλλοιώσεις και 4) παράγεται από τα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος³.

Σήμερα είναι πλέον τεκμηριωμένο, πως οι απλοί αυτοί φλεγμονώδεις δείκτες, μετρούμενοι στο πλάσμα, έχουν σημαντική προγνωστική αξία για την αθηρωμάτωση.

Επιπλέον η αγγειοτενσίνη II, που είναι ένας από τους πιο σημαντικούς βιοενεργούς παράγοντες που συμμετέχουν στο σχηματισμό και την εξέλιξη των αθηρωματικών βλαβών, φαίνεται να εκλύει τις προφλεγμονώδεις δράσεις της μέσω των υποδοχέων AT₁, ενώ οι AT₂ έχουν μάλλον αγγειοπροστατευτικό ρόλο. Σε μια πρόσφατη έρευνα βρέθηκε πως η hsCRP επιδρά στους AT₁, αυξάνοντας τον αριθμό τους, ενώ δεν επηρεάζει τους AT₂⁴.

Οι νεότεροι φαρμακευτικοί παράγοντες, αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (AYA), εμποδίζουν τη σύνδεση αυτής με τους AT₁ και επομένως καταστέλλουν τη δράση του συστήματος ρενίνης, αγγειοτενσίνης, αλδοστερόνης (PAA), μειώνοντας την αρτηριακή πίεση.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν οι μεταβολές των φλεγμονωδών παραμέτρων hsCRP και SAA, μετά από χορήγηση AYA, ώστε να διερευνηθεί, αν υπάρχει, η ευεργετική επίδραση των τελευταίων στη φλεγμονώδη διαδικασία της αθηρωμάτωσης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμμετείχαν 200 μη διαβητικοί ασθενείς με ανεπίπλεκτη ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση (μέση ΑΠ: 164/100 mmHg), που δεν έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή. Από τους ασθε-

νείς αυτούς 106 ήταν άνδρες και 94 γυναίκες, με μέση ηλικία 60 έτη. Επίσης 54 ήταν καπνιστές και 63 παρουσίαζαν παθολογική ανοχή στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance, IGT). Ασθενείς με οξεία ή χρόνια φλεγμονώδη νόσο ή συστηματικό νόσημα, ενδοκρινολογικά νοσήματα, κλινικά σημαντική νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια, συμπτωματική στεφανιαία νόσο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άλλη σοβαρή πνευμονική νόσο, ιστορικό πρόσφατου (<6 μήνες) αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, κοιλιακές αρρυθμίες ή διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής, δεν περιλήφθηκαν στη μελέτη. Σε κάθε επίσκεψη μετρήθηκε η συστολική (ΣΑΠ) και η διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση τρεις φορές και υπολογίστηκε σε κάθε μέτρηση η διαφορική πίεση (ΔΠ) σε ηρεμία στην καθιστή θέση. Οι μετρήσεις έγιναν με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο τυχαίου μηδενισμού (random zero sphygmomanometer). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν και σε πλήρη υπερηχογραφικό έλεγχο. Οι μετρήσεις έγιναν με μηχανήματα ALT Ultramark 8 από τον ίδιο πάντα εξεταστή. Οι διαστάσεις της αριστεράς κοιλίας και το πάχος των τοιχωμάτων ελήφθησαν με M-mode στο επίπεδο των τενόντιων χορδών αριστερά, παραστερνικά κατά τον επιμήκη άξονα. Μετρήθηκε η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας (ΤΔΔΑΚ), το πάχος του οπισθίου τοιχώματος (ΟΤΑΚ) και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα (ΜΚΔ). Οι μετρήσεις έγιναν σύμφωνα με τα υπερηχογραφικά κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχογραφίας. Η μάζα της αριστεράς κοιλίας υπολογίστηκε σύμφωνα με τους Devereux et al και διορθώθηκε με την επιφάνεια σώματος (ΕΣ) για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (ΔΜΑΚ) ως εξής: $\Delta\text{ΜΑΚ} = 1,04 [(\text{ΤΔΔΑΚ} + \text{ΜΚΔ} + \text{ΟΤΑΚ})^3 - \text{ΤΔΔΑΚ}^3] - 13,6/\text{ΕΣ}$.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε πλήρης κλινικός και βιοχημικός έλεγχος. Επίσης πριν από την έναρξη οποιασδήποτε αγωγής μετρήθηκαν τα επίπεδα στο πλάσμα μιας σειράς παραγόντων σχετικών με φλεγμονώδη αντίδραση, θρομβογένεση/ ινωδύλωση, καθώς και με τη νεφρική λειτουργία. Συγκεκριμένα μετρήθηκαν, τα επίπεδα του PAI-1, D-dimers, πλασμινογόνου και ινωδογόνου ως αντιπροσωπευτικών δεικτών της σχέσης πήξης/ ινωδύλωσης και τα επίπεδα της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος (ΔΡΠ), της ουρίας, της κρεατινίνης και της ομοκυστεΐνης. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

N	200
Φύλο (Α/Γ)	106/94
Κάπνισμα	54 (27%)
IGT	63 (31,5%)
Παχυσαρκία	114 (57%)
BMI (kg/m ²)	28,2±4,0
ΣΑΠ(mmHg)	164,1±10,9
ΔΑΠ(mmHg)	100,2±7,2
ΔΜΑΚ (g/m ²)	132,4±22,8
PRA (ng/ml/h)	1,55±1,71
Ουρία (mg/dl)	4,9±1,71
Κρεατινίνη(md/dl)	1,04±0,28
Ινωδογόνο (mg/dl)	333±76
PAI-1 (IU/L)	3,07±0,68
D-dimer(ng/ml)	80,2±73,0
Πλασμινογόνο(mg/dl)	12,0±2,1
ΡΣΔ (ml/min)	84,8±30,3
Ομοκυστεΐνη (μg/dl)	12,83±4,86
HsCRP	2,34±2,25
SAA	5,07±3,21

ΔΜΑΚ= Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας

PAI-1= Αναστολέας Ενεργοποιητή Πλασμινογόνου

IGT= Παθολογική Ανοχή στη Γλυκόζη

ΔΡΠ= Δραστηριότητα Ρενίνης Πλάσματος

hsCRP= C Αντιδρώσα πρωτεΐνη Υψηλής Ευαισθησίας

SAA= Αμυλοειδές Α ορού

ΡΣΔ= Ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Σε όλους τους ασθενείς εξετάστηκε η διακύμανση των τιμών των δεικτών φλεγμονής hsCRP και SAA, καθώς και των άλλων κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων μετά από χορήγηση μονοθεραπείας με ΑΥΑ. Ειδικότερα από τους ασθενείς αυτούς αγωγή με Candesartan έλαβαν 31, με Eprosartan 31, με Irbesartan 33, με Losartan 32, με Telmisartan 31 και με Valsartan 42. Για τη στατιστική αξιολόγηση των μεταβολών εφαρμόστηκε το Student t-test κατά ζεύγη (τιμές p < 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές). Τέλος έγινε διερεύνηση της διακύμανσης των τιμών της hsCRP και του SAA με τους παράγοντες κάπνισμα και παθολογική ανοχή στη γλυκόζη (IGT).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι 200 ασθενείς της μελέτης έλαβαν αντιπερτασική αγωγή με ΑΥΑ, σε μέγιστη δόση. Σε περίπτωση μη ικανοποιητικού ελέγχου της ΑΠ μετά από λήψη μέγιστης δόσης φαρμάκου, οι ασθενείς έπαιρναν μικρή δόση (12,5 mg) χλωροθαλιδόνης. Όλοι οι ασθενείς ρύθμισαν την αρτηριακή

Πίνακας 2. Κατανομή ασθενών και επιμέρους χαρακτηριστικά.

Αγωγή	Candesartan	Eprosartan	Irbesartan	Losartan	Telmisartan	Valsartan
n	31	31	33	32	31	42
Καπνιστές	10	10	10	10	5	9
IGT	9	8	11	9	11	15
ΣΑΠ	163,0±7,9	164,1±9,4	167,0±11,2	158,0±11,8	166,8±10,7	165±11,7
ΔΑΠ	103,2±4,7	98,4±7,6	99,2±9,1	100,8±6,3	100,3±6,8	99,9±7,3

Πίνακας 3. Μεταβολές των τιμών της hsCRP και του SAA πριν και μετά τη θεραπεία με ΑΥΑ, ανάλογα με το χορηγούμενο φαρμακευτικό παράγοντα

	Πριν τη θεραπεία	Μετά τη θεραπεία	%Δ	Διαφορά	p
Candesartan					
HsCRP	2,71±2,68	1,52±1,14	-27,1±33,1	-1,20±2,55	0,02
SAA	4,83±2,36	4,08±2,27	-13,0±34,5	-0,75±1,82	0,03
Irbesartan					
HsCRP	3,02±2,72	2,50±2,68	-24,9±28,7	-0,7±1,53	0,02
SAA	5,54±4,27	4,69±3,47	-13,0±20,1	-0,85±1,45	0,003
Losartan					
HsCRP	1,89±2,36	1,12±0,64	-18,9±34,6	-0,77±1,99	0,04
SAA	5,38±3,84	4,28±3,15	-18,1±24,6	-1,10±2,64	0,03
Valsartan					
HsCRP	2,51±2,43	1,98±1,85	-12,9±42,1	-0,53±1,58	0,04
SAA	5,22±3,67	4,48±3,07	-7,6±32,7	-0,74±2,26	0,04
Telmisartan					
HsCRP	1,57±1,03	1,32±0,90	-8,7±31,5	-0,25±0,56	0,02
SAA	5,05±2,05	4,65±2,03	-4,5±23,4	-0,40±1,02	0,04
Eprosartan					
HsCRP	2,05±1,26	1,79±1,15	3,8±63,3	-0,26±0,84	NS
SAA	4,28±2,11	4,15±1,94	10,0±66,9	-0,13±1,01	NS

πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα επιμέρους χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με τη χορηγούμενη αγωγή πριν την έναρξη της θεραπείας.

Για κάθε επιμέρους φαρμακευτικό παράγοντα προσδιορίστηκαν οι μεταβολές στις τιμές της hsCRP, του SAA και της αρτηριακής πίεσης και προέκυψε πως τη μεγαλύτερη μείωση στις τιμές της hsCRP επέφερε εν σειρά η αγωγή με Candesartan (-27,1%, p=0,02), με Irbesartan (-24,9%, p=0,02), με Losartan (-18,9%, p=0,04), Valsartan (-12,9%, p=0,04), Telmisartan (-8,7%, p=0,02), ενώ δεν παρατηρήθηκε με το Eprosartan (3,8%, p=NS). Για το SAA η μεγαλύτερη μείωση προέκυψε εν σειρά από την αγωγή με Losartan (-18,1%, p=0,03), με Irbesartan (-13,0%, p=0,003), με Candesartan (-13%, p=0,02), με Valsartan (-7,6%, p=0,04), Telmisartan (-4,5%, p=0,04), ενώ το Eprosartan δεν ήταν αποτελεσματικό (10%, p=NS). Τα αποτελέ-

σματα παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 3. Επιπλέον, έγινε σύγκριση του επιπέδου μείωσης των τιμών της hsCRP και του SAA μετά την αγωγή με ΑΥΑ, σε σχέση με το κάπνισμα και προέκυψε πως η παρατηρούμενη μείωση ήταν μεγαλύτερη στους μη καπνιστές (-2,4% έναντι -19,4%, p=0,02) (Πίν. 4). Τέλος, παρατηρήθηκε ότι, αν και όλοι οι ασθενείς, μετά τη χορήγηση της αγωγής με ΑΥΑ, μείωσαν συνολικά τα επίπεδα της hsCRP και του SAA, σε εκείνους που παρουσίαζαν παθολογική ανοχή στη γλυκόζη IGT, η ελάττωση των τιμών του SAA ήταν μεγαλύτερη (-12,7% έναντι -5,6%, p=0,05) (Πίν. 5).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας, η χορήγηση των ΑΥΑ μείωσε τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής hsCRP και SAA στους υπερτασι-

Πίνακας 4. Μεταβολή των τιμών της hsCRP και του SAA μετά από αγωγή με ΑΥΑ σε σχέση με το κάπνισμα και έλεγχος της στατιστικής σημαντικότητας των παρατηρούμενων διαφορών στις δύο κατηγορίες ασθενών

	Πριν τη θεραπεία	Μετά τη θεραπεία	%Δ	Διαφορά	p
Καπνιστές					
hsCRP	2,51±2,49	2,17±2,12	-2,4±42,2	-0,33±1,88	NS
SAA	5,0±3,81	4,37±2,52	-3,1±33,5	-0,63±2,42	NS
Μη καπνιστές					
HsCRP	2,28±2,15	1,56±1,37	-19,4±40,1	-0,72±1,56	<0,0001
SAA	5,09±2,97	4,41±2,81	-9,6±38,6	-0,68±1,58	<0,0001
Καπνιστές έναντι Μη καπνιστές			%Δ		p
hsCRP			-2,4±42,2 έναντι -19,4±40,1		0,02
SAA			-3,1±33,5 έναντι -9,6±38,6		NS

Πίνακας 5. Επίδραση αγωγής με ΑΥΑ στην hsCRP και στο SAA σε ασθενείς με φυσιολογικό και διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης και έλεγχος της στατιστικής σημαντικότητας των επιφερόμενων διαφορών στις δυο κατηγορίες ασθενών

	Πριν τη θεραπεία	Μετά τη θεραπεία	%Δ	Διαφορά	p
IGT					
hsCRP	2,98±2,31	2,11±1,63	-21,1±36,7	-0,87±1,76	0,0004
SAA	6,16±4,28	5,03±3,10	-12,7±28,1	-1,13±2,32	0,0005
Φυσιολογική Ανοχή Γλυκόζης					
hsCRP	2,04±2,16	1,55±1,60	-11,9±43,0	-0,49±1,60	0,0007
SAA	4,56±2,43	4,10±2,49	-5,6±40,8	-0,46±1,53	0,001
IGT έναντι Φυσιολογική Ανοχή Γλυκόζης			%Δ		p
hsCRP			-21,1±36,7 έναντι -11,9±43,0		NS
SAA			-12,7±28,1 έναντι -5,6±40,8		0,05

κούς ασθενείς. Η διαπίστωση αυτή ενισχύει την άποψη ότι η φλεγμονή στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης είναι παρούσα και πως φάρμακα όπως οι ΑΥΑ εκτός από τη ρύθμιση της ΑΠ σε φυσιολογικά επίπεδα συμβάλλουν και στη μείωση της ενεργούς φλεγμονώδους διεργασίας στις αθηρωματικές βλάβες.

Η φλεγμονή αναμφισβήτητα συμβάλλει στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Τα μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα και οι κυτοκίνες έχουν εντοπιστεί σε όλο το φάσμα των αθηρωματικών βλαβών και θεωρούνται πια ως κύριοι καθοριστές αυτών, αλλά και της σταθερότητας των αθηρωματικών πλακών⁵. Η κατανόηση των υποκείμενων ανοσολογικών μηχανισμών θα βοηθήσει στον καθορισμό των στόχων της θεραπευτικής αγωγής. Το ενδοθηλίο δρα με ενδοκρινή, παρακρινή και αυτοκρινή τρόπο και επομένως μπορεί να θεωρηθεί ως το μεγαλύτερο μη αποκρυπτογραφημένο όργανο στο σώμα.

Σήμερα πιστεύεται ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ο πρωταρχικός παράγοντας της γένεσης και εξέλιξης της αθηρωματικής νόσου. Η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερχοληστερόλαια, το κάπνισμα, φαίνεται ότι προάγουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Πρωταρχικά, το σύστημα ΡΑΑ συμμετέχει στη διαδικασία ενδοθηλιακής φλεγμονής⁷, μέσω μιας σειράς προαθηρωματικών ενεργειών, που επάγονται από τη σύνδεση της αγγειοτενσίνης ΙΙ με τους υποδοχείς ΑΤ₁. Ειδικότερα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, η αγγειοτενσίνη ΙΙ αυξάνει τη σύνθεση του μορίου αγγειακής προσκόλλησης (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1), το οποίο επάγει την προσκόλληση των λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων, ηωσινόφιλων και βασεόφιλων κυττάρων. Επιπλέον στα λεία μυϊκά κύτταρα, η αγγειοτενσίνη ΙΙ μέσω ενεργοποίησης των ΑΤ₁ υποδοχέων, επάγει την έκφραση του MCP-1 (monocyte chemotactic protein), μιας κυτοκίνης, που δρα τοπικά στο τοίχωμα των αγγείων και προάγει τη με-

τουργία είναι ο πρωταρχικός παράγοντας της γένεσης και εξέλιξης της αθηρωματικής νόσου. Η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερχοληστερόλαια, το κάπνισμα, φαίνεται ότι προάγουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

τακίνηση μονοκυττάρων και T- λεμφοκυττάρων στην περιοχή⁷. Τέλος η αγγειοτενσίνη II ενεργοποιεί τον κυτταροπλασματικό μεταγραφικό παράγοντα (Nuclear factor- kB, NF-kB), ο οποίος μετέχει στη διαμόρφωση της φλεγμονώδους διαδικασίας, προάγοντας την παραγωγή κυτοκινών και κυρίως της IL-6². Η τελευταία έχει συσχετιστεί με τη συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ θεωρείται και δείκτης της σταθερότητας των αθηρωματικών πλακών. Ποσοτικός δείκτης της IL-6 θεωρείται η hsCRP, η οποία τα τελευταία χρόνια, χρησιμοποιείται ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης αθηρωμάτωσης και η διακύμανση των τιμών της ως δείκτης ενεργότητας της φλεγμονής. Ειδικότερα η hsCRP έχει βρεθεί αυξημένη τόσο στη στεφανιαία νόσο, όσο και στα οξεία στεφανιαία συμβάματα, γεγονός που την καθιστά χρήσιμο προγνωστικό παράγοντα τόσο του οξέως όσο και του χρόνιου καρδιαγγειακού κινδύνου⁸.

Το SAA είναι μια πρωτεΐνη, η οποία φυσιολογικά σχηματίζει σύμπλοκο με την HDL. Σε φλεγμονώδεις διεργασίες όμως, το SAA, απομακρύνει την απολιποπρωτεΐνη A₁ (αρο-A₁) από την HDL, διευκολύνοντας την πρόσληψη της HDL από τα μακροφάγα. Επιπλέον, το SAA έχει χημειοτακτικές ιδιότητες για τα ουδετερόφιλα και επάγει τη φαγοκυττάρωση και την απελευθέρωση κυτοκινών⁹. Τέλος το SAA, βρέθηκε στις αθηρωματικές βλάβες, σε μελέτες που έγιναν τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα και φαίνεται να παράγεται από τα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος¹⁰.

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε η μελέτη WISE¹¹, στην οποία φαίνεται πως το SAA, ως δείκτης φλεγμονής, παρουσιάζει μεγαλύτερη συσχέτιση με τη στεφανιαία νόσο σε σχέση με την hsCRP. Και οι δύο δείκτες φλεγμονής βέβαια είναι ισχυροί προγνωστικοί δείκτες των μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αλλά μόνο για το SAA βρέθηκε συσχέτιση και με αγγειογραφικά δεδομένα της στεφανιαίας νόσου.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, υψηλά επίπεδα hsCRP και SAA αποτελούν δείκτες συστηματικής φλεγμονής, ενώ επιπλέον μπορεί να προάγουν την αποσταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών, χωρίς να αποκλείεται να μετέχουν άμεσα στη φλεγμονώδη διεργασία σχηματισμού αυτών. Αποτέλεσμα των ιδιοτήτων τους αυτών, τόσο η hsCRP όσο και το SAA αποτελούν σήμερα φαρμακευτικούς στόχους.

Στην παρούσα μελέτη, μετρήθηκαν οι δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτη-

ριακή υπέρταση, που δε έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή και κατόπιν τους χορηγήθηκε εξαμήνη μονοθεραπεία με αναστολείς υποδοχέων αγγειοτασίνης II (AYA) και ακολούθησε εκ νέου μέτρηση των δεικτών φλεγμονής. Οι AYA είναι φαρμακευτικοί παράγοντες που έχουν μπει στη θεραπευτική φαρέτρα της υπέρτασης τα τελευταία χρόνια. Η δράση τους συνίσταται στο να μπλοκάρουν τους AT₁ υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II, μειώνοντας τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, ενώ παράλληλα φαίνεται να αναστέλλουν τη φλεγμονή του ενδοθηλίου¹². Στόχος της δικής μας μελέτης ήταν να μελετήσουμε σε τι επίπεδα η χορήγηση των AYA επηρέασε τις τιμές των δεικτών φλεγμονής και ιδιαίτερα της hsCRP και του SAA.

Η χορήγηση των AYA στους ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής τους πίεσης, ενώ παράλληλα μετρήθηκε και η ΔΠΠ η οποία βρέθηκε αυξημένη μετά τη χορήγησή τους, λόγω του ότι η αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση (αρνητικό feedback) της παραγωγής ρενίνης μπλοκάρεται από την ανταγωνιστική δράση των AYA στους υποδοχείς αγγειοτενσίνης.

Συγκρίνοντας τις τιμές της hsCRP και του SAA πριν και μετά την αγωγή με AYA, βρέθηκε πως υπάρχει μείωση των δεικτών αυτών και μάλιστα ανάλογα με το χορηγούμενο φαρμακευτικό παράγοντα, μεγαλύτερη μείωση στις τιμές της hsCRP παρατηρήθηκε στους ασθενείς υπό αγωγή με Candesartan (-27,1%), ενώ για το SAA η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε στους ασθενείς υπό αγωγή με Losartan (-18,1%). Τα παραπάνω δεδομένα ενισχύουν τη θεώρηση πως οι AYA, εκτός του ότι μειώνουν την αρτηριακή πίεση, έχουν και αντιφλεγμονώδη δράση.

Χωρίζοντας τους ασθενείς σε ομάδες καπνιστών και μη, διαπιστώσαμε πως στους μη καπνιστές τα επίπεδα πτώσης της hsCRP και του SAA ήταν μεγαλύτερα σε σχέση με τους καπνιστές, γεγονός που ενισχύει την άποψη πως το κάπνισμα αποτελεί κύριο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.

Με δεδομένο ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας βασικός παράγοντας κινδύνου για την αθηρωμάτωση¹³, μετρήθηκε η ανοχή στη γλυκόζη στους ασθενείς της μελέτης. Συγκρίνοντας τους ασθενείς με παθολογική ανοχή (IGT) με αυτούς με φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης, μετά τη χορήγηση αγωγής με AYA, διαπιστώσαμε πως η μείωση στους δείκτες φλεγμονής ήταν μεγαλύτερη για τους ασθενείς με IGT. Βιβλιογραφικά δεδομέ-

να¹⁴ ενισχύουν το συμπέρασμα πως οι ΑΥΑ έχουν ευεργετικότερη επίδραση στους υπέρτασικούς ασθενείς, οι οποίοι πάσχουν και από σακχαρώδη διαβήτη.

Συμπερασματικά από τα ευρήματα της μελέτης προκύπτει:

Η χορήγηση των ΑΥΑ καταστέλλει ως ένα βαθμό τη φλεγμονώδη διεργασία, όπως φάνηκε από τη μέτρηση των επιπέδων της hsCRP και του SAA μετά από εξάμηνη μονοθεραπεία.

Η χορήγηση των ΑΥΑ φάνηκε να έχει πιο ευεργετικά αποτελέσματα ως προς την καταστολή της φλεγμονώδους διεργασίας στους μη καπνιστές ασθενείς, σε σύγκριση με τους καπνιστές.

Η χορήγηση των ΑΥΑ σε ασθενείς με IGT, μείωσε σε μεγαλύτερο βαθμό τα επίπεδα των φλεγμονωδών πρωτεϊνών σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης, γεγονός που καταδεικνύει ευεργετικότερη τη δράση των ΑΥΑ σε συνύπαρξη διαβήτη και υπέρτασης.

SUMMARY

Kyvelou S.-M, Vyssoulis G, Adamopoulos D, Zervoudaki A, Dimitrakopoulos S, Pietri P, Stefanadis C. Beneficial effects of ARB antihypertensive treatment on inflammation indices. *Arterial Hypertension* 2005; 14: 59-66.

Objectives: High sensitivity C-reacting protein (hsCRP) is a powerful risk marker of inflammation, acting as a proatherosclerotic factor as well. Serum amyloid A (SAA) is an acute phase protein, under the influence of IL-6, increasing when exposed to an inflammatory stimulus. Increases in both hsCRP and SAA have been associated with active atherosclerotic coronaryartery disease and indices of the inflammatory nature of that disease process. The effect of ARB antihypertensive therapy on these indices is explored in this study. **Methods and Materials:** We studied 200 consecutive, untreated, nondiabetic patients with uncomplicated essential hypertension (mean BP: 164/100mmHg). Impaired glucose tolerance (IGT) was noted in 63 patients, while 54 were smokers. All patients underwent full lab and echo examination at drugfree baseline, which was repeated after at least 6 months of ARB monotherapy. **Results:** Overall, ARB treatment significantly ($p < 0,0001$) decreased both hsCRP (from 2,34 to 1,73 mg/l) and SAA (from 5,1 to 4,4 mg/l). According to the individual drug used, the best response in hsCRP was seen with Candesartan

(CAN, $n=31$, -27%, $p=0,02$), Irbesartan (IRB, $n=33$, -25%, $p=0,02$), Losartan (LOS, $n=32$, -19%, $p=0,04$), Valsartan (VAL, $n=42$, -13%, $p=0,04$), Telmisartan (TEL, $n=31$, -9%, $p=0,02$), but not with Eprosartan (EPR, $n=31$, 3,8%, $p=NS$). SAA was decreased most with LOS (-18%, $p=0,03$), IRB (-13%, $p=0,003$), CAN (-13%, $p=0,03$), VAL (-7,6%, $p=0,04$), TEL (-4,5%, $p=0,04$) and again it was not seen with EPR (10%, $p=NS$). Smoking adversely affected ARB response to hsCRP (-2,4% vs -19,4%, $p=0,02$), while SAA levels decreased more in patients with IGT (-12,7% vs -5,6%, $p=0,05$). It is concluded that ARB antihypertensive therapy may slow down the inflammation process through hsCRP and SAA decrease, seen best in non-smokers with IGT, according to the specific drug employed.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. I. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004; 109: 1955-1959.
2. Chao-HW, Shu-HLi, Richard D, Weisel, et al. C-Reactive Protein Upregulates Angiotensin Type 1 Receptors in Vascular Smooth Muscle. *Circulation* 2003; 107: 1783-1785.
3. Stonik JA, Remaley AT, Demosky SJ, Neufeld EB, et al. Serum Amyloid a promotes ABCA1-dependent and ABCA1-independent lipid efflux from cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 936-41.
4. Roberts LW, Sedrick R, Linda M, Anthony S, Nader R. Evaluation of Four Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods: Implications for Clinical and Epidemiological Applications *Clinical Chemistry* 2000; 46: 461-468.
5. Ablj HC, Meinders AE. Atherosclerosis and inflammation: The role of C-reactive protein. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003; 147: 15-20.
6. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Mini review: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis *Endocrinology* 2003; 144: 2195-2200.
7. Fliser D, Buchholz K, Haller H. For the European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators Anti-inflammatory Effects of Angiotensin II Subtype 1 Receptor Blockade in Hypertensive Patients With Microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103-7.
8. Pearson T. A CRP Testing Helps Predict CVD Risk. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-1397, 1450-1452.
9. Alistair I, Fyfe LS, Rothenberg JD, Frederick C, et al. Association Between Serum Amyloid A Proteins and Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997; 96: 2914-2919.
10. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Sabeti S, et al. Serum albumin predicts cardiac adverse events in

- patients with advanced atherosclerosis - interrelation with traditional cardiovascular risk factors. *Thromb Haemost* 2004; 91: 610-8.
11. *Johnson DB, Kevin EK, Oscar C, et al.* Serum Amyloid A as a Predictor of Coronary Artery Disease and Cardiovascular Outcome in Women The National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 726-732.
 12. *Bakris G, Rush P, Gradman A, et al.* Antihypertensive Efficacy of Candesartan in Comparison to Losartan: The CLAIM Study. *Clin Hypertens* 2001; 3: 16-21.
 13. *Salmasi AM, Alimo A, Dancy M.* Prevalence of unrecognized abnormal glucose tolerance in patients attending a hospital hypertension clinic. *Am J Hypertens* 2004; 17: 483-8.
 14. *Hashimoto K, Kasayama S, Yamamoto H, et al.* Strong association of C-reactive protein with body mass index and 2-h post-challenge glucose in non-diabetic, non-smoker subjects without hypertension. *Diabet Med* 2004; 21: 581-5.