

Statyny w terapii chorego z nadciśnieniem tętniczym — czy tylko działanie hipolipemizujące?

Hypertensive patient under statin treatment — one goal achieved only?

Summary

Hypertension and hyperlipidemia are very common phenomena in adults, and they contribute to increasing risk of cardiovascular diseases. Although statins are widely used for cholesterol-lowering treatment, growing attention focuses on other their pleiotropic actions.

It appears from the experimental studies, that they have additional hypotensive effect in many pathophysiological mechanisms including impact on renin-angiotensin system, vascular endothelium, sympathetic activity. Some studies have also shown that statins have significant impact on pressure reduction measured in the carotid artery and decreasing wave reflection from the body. There is convincing evidence that lipid-lowering treatment prevents cardiovascular events in primary prevention subjects at very high risk. It turned out in the available current studies (JUPITER eg.), that it might be useful to start statins treatment not only in high risk subjects but in moderate risk ones, also. Although it requires future research. According to results of randomized trials, the role of escalating doses of statins to decrease cardiovascular risk and regress atherosclerosis should be underlined. Some clinical evidence supports that among other pleiotropic actions, they also modestly lower blood pressure, especially in hypertensive patients, regardless from cholesterol level.

keywords: statins, hypertension, cardiovascular risk

Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 2, pages 157–165.

Wstęp

Inhibitory reduktazy hydroksy-metylo-glutarylo koenzymu A (inhibitory reduktazy HMG Co-A, statyny) należą do grup leków, które są często przepisywane w praktyce klinicznej. W badaniach klinicznych udowodniono, że zażywanie statyn może istotnie poprawić rokowanie u pacjentów z chorobą wieńcową oraz u osób z czynnikami ryzyka miażdżycy, ale jeszcze bez objawów choroby tętnic. Leczenie hipolipemizujące jest też nieodzownym elementem leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym. W codziennej praktyce statyny podaje się zwykle pacjentom, u których równocześnie stwierdzono podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL, chociaż podnoszone są również korzystne pozalipidowe efekty działania statyn.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, hipercholesterolemię rozpoznaje się przy stężeniu cholesterolu całkowitego większym lub równym 5 mmol/l (≥ 190 mg/dl) i/lub stężeniu cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) większym lub równym 3,0 mmol/l (≥ 115 mg/dl), hipertriglicerydemię, jeśli stężenie triglicerydów wynosi 1,7 mmol/l lub więcej (≥ 150 mg/dl), zbyt niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C) przy wartościach odpowiednio poniżej 1 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i poniżej 1,2 mmol/l (< 45 mg/dl) u kobiet. Zarówno wyniki badań obejmujących niewielkie grupy osób, jak i zakrojone na szeroką skalę badania epidemiologiczne, jak NATPOL czy WOBASZ, udowodniły, że co najmniej u połowy Polaków należy rozważyć interwencje mające na celu obniżenie stężenia LDL-C [2–4]. W literaturze fachowej od kilku lat pojawiają się komentarze, w których rozważa się celowość leczenia statynami pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nie kierując się jedynie stężeniem cholesterolu. W ostatnich latach pojawiły się też doniesienia wskazujące na

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. n. med. Beata Wozakowska-Kaplon
I Kliniczny Oddział Kardiologii
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce
tel.: (41) 367–15–10, faks: (41) 367–13–96
e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl



Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

możliwe efekty hipotensyjne działania statyn. Dyskusja na temat tego, u kogo, w jakiej dawce i jaką statynę należy zastosować, trwa. Niniejsze opracowanie przedstawia stan wiedzy i stanowisko ekspertów dotyczące roli statyn w terapii hipotensyjnej w roku 2010.

Epidemiologia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii w Polsce

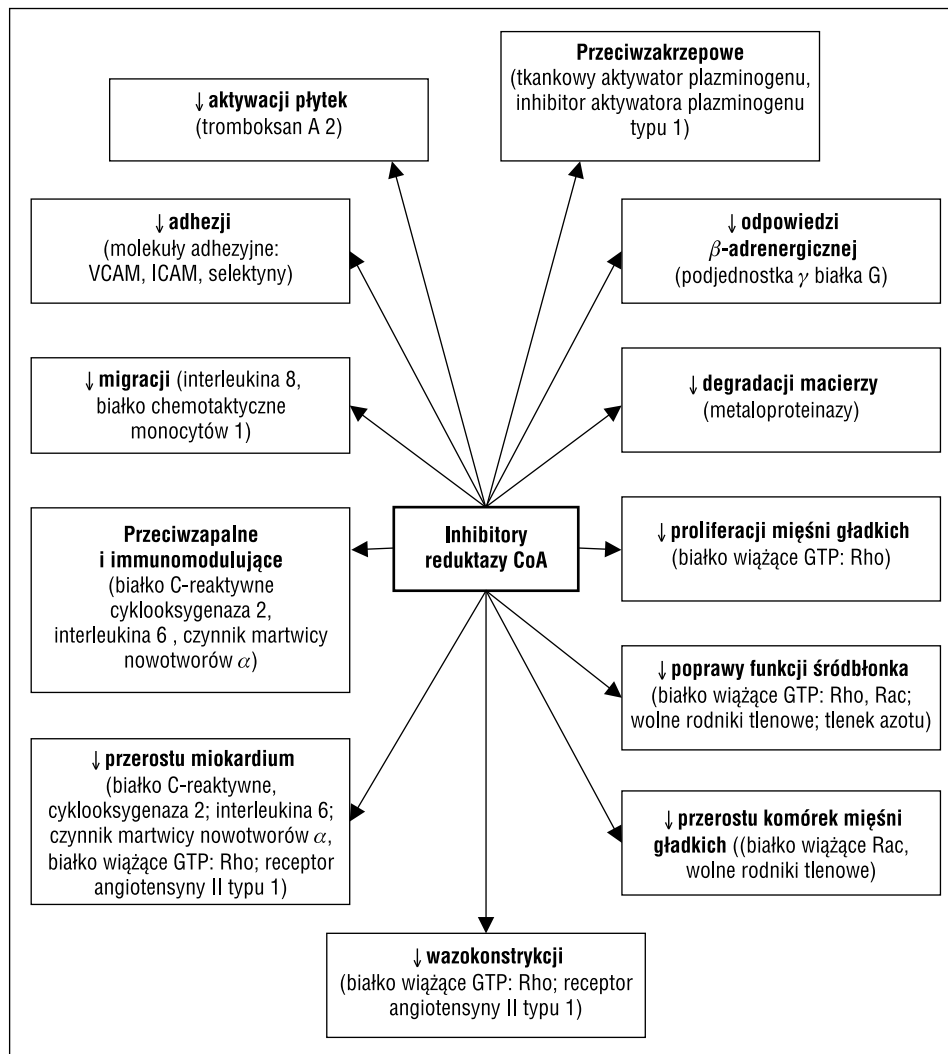
Szeroko zakrojone badania populacyjne, prowadzone w Polsce od kilku dekad, dość wyczerpująco przedstawiają skalę problemu w naszym kraju. Z najbardziej aktualnego Wieloośrodkowego Ogólnopolskiego Badania Stanu Zdrowia Ludności (WOBASZ) przeprowadzonego w latach 2003–2005 wynika, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego w dorosłej populacji w Polsce wynosi około 36%. Podobną częstość występowania nadciśnienia stwierdzono także w badaniu NATPOL III PLUS (2002), gdzie wynosiła ona 29%, przy czym ciśnienie wysokie prawidłowe stwierdzano u 30% badanych. Co istotne, częstość występowania nadciśnienia tętniczego zwiększa się z wiekiem badanych. U osób powyżej 64. roku życia została oceniona na 57,5% (NATPOL III PLUS); w badaniu WOBASZ, dla osób w wieku 65–74 lat, u 58% kobiet i 56% mężczyzn [2–4]. W grupie seniorów powyżej 74. roku życia nadciśnienie stwierdza się u 86% kobiet i 80% mężczyzn [2–4]. Z badań populacyjnych wiadomo, że wielu Polaków dotyczy również problem zaburzeń gospodarki lipidowej. Z badania WOBASZ wynika, że w populacji polskiej aż 67% mężczyzn i 64% kobiet powyżej 20. roku życia ma podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy (> 190 mg/dl), a nieprawidłowe stężenie LDL-C (≥ 115 mg/dl) stwierdzono u 60% mężczyzn i 55% kobiet. Podobne wyniki uzyskano w rejestrze NATPOL PLUS, w którym podwyższone stężenie cholesterolu odnotowano u ponad połowy dorosłych (60% mężczyzn i 62% kobiet), a podwyższone stężenie LDL-C — u 55% mężczyzn i 55% kobiet. Równie wysoki odsetek osób z podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego występuje w populacji seniorów (43% — mężczyźni i 62% — kobiety). W badaniach przeprowadzonych wśród polskich parlamentarzystów stwierdzono istotną częstość występowania zarówno nadciśnienia tętniczego (rozpoznane wcześniej nadciśnienie miało 39% badanych, a u 21% zaobserwowano podwyższone wartości ciśnienia tętniczego), jak i zaburzeń lipidowych (31% osób deklarowało wcześniej rozpoznane zaburzenia, a dodatkowo u 32% stwierdzono podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego) [2–12].

Hipolipemizujące działanie statyn

Statyny stanowią niejednorodną grupę leków, do których należą: prawastatyna, lowastatyna, fluwastatyna, simwastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna, pitawastatyna (w trakcie badań) oraz niestosowana już ceriwastatyna. Główne działanie statyn to wpływ na wątrobowy enzym, reduktazę HMG Co-A, przez co następuje zmniejszenie endogennej produkcji cholesterolu. Statyny powodują istotne obniżenie w surowicy krwi stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, umiarkowane obniżenie trójglicerydów oraz nieznaczne podwyższenie stężenia HDL-C. Działania niepożądane statyn są najczęściej związane z funkcją przewodu pokarmowego i obejmują: nudności, wzdęcia, objawy dyspeptyczne, zaparcia. Czasami pacjenci skarżą się na bóle, zawroty głowy, zaburzenia snu, a także osutkę, świąd skóry, wypadanie włosów. Powikłaniem, które należy uważnie obserwować, jest wzrost stężenia enzymów wątrobowych (występujący z częstością około 1/100 pacjentów). W większości przypadków powikłanie to jest zależne od dawki i ustępuje po odstawieniu leku. Co równie ważne, z częstością około 1/1000 leczonych statyny mogą wywołać zaburzenia funkcji miocytów, odczuwane jako osłabienie mięśni lub ból, zwykle ustępujące po odstawieniu leku. Sporadycznie odnotowywano też przypadki rabdomiolizy prowadzącej do niewydolności nerek, a nawet zgonu. Podkreśla się, że ryzyko powikłań przy stosowaniu statyn zawsze powinno być starannie ocenione, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, wyniszczonych, z towarzyszącą niewydolnością narządową i terapią wielolekową [13–20].

Pozalipidowe efekty działania statyn

Od wielu lat w licznych publikacjach zwraca się uwagę na pozalipidowe (pleiotropowe) działanie statyn, takie jak redukcja objętości i stabilizacja blaszki miażdżycowej (zahamowanie aktywności metyloproteinaz), zmniejszenie aktywności przewlekłego stanu zapalnego i obniżenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), zahamowanie trombogenezy w miejscu pęknięcia blaszki miażdżycowej, poprawa funkcji śródbłonna, zmniejszenie stresu oksydacyjnego i wazokonstrykcji. W ostatnich doniesieniach podkreśla się też rolę tej grupy leków w zmniejszeniu częstości występowania choroby Alzheimera, w leczeniu pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym, zapobieganiu wystąpieniu zaćmy oraz obniżaniu ciśnienia tętniczego [13–15, 18–20].



Rycina 1. Działanie pleiotropowe statyn (przykładowe mechanizmy molekularne)

Figure 1. Pleiotropic effects of statins (main molecular mechanisms)

Dla mechanizmu działania hipotensyjnego statyn szczególnie istotne jest zmniejszenie gęstości receptorów AT1 dla angiotensyny II i wpływ na ekspresję ich genów. Do innych funkcji należą: zahamowanie produkcji reaktywnych cząstek tlenowych (ROC, *reactive oxygen species*) w komórkach naczyń, wpływ na konwertazę angiotensyny, wpływ na funkcję śródbłónka, zwiększenie syntezy tlenu azotu czy zmniejszenie syntezy endoteliny 1 [18, 20].

W badaniach na zwierzętach udowodniono, że statyny tonizują aktywność układu współczulnego zarówno w neuronach przedzwojowych, jak i obwodowych [21, 22]. Interesujące są też doniesienia o wpływie statyn na sztywność tętnic w nieinwazyjnych badaniach czynnościowych (PWV, *pulse wave velocity*) [23–26]. W badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) korzystny wpływ na podatność naczyń tętniczych i zmniejszenie centralnego ciśnienia tętniczego wykazano dla atorwa-

statyny podawanej w skojarzeniu z amlodipiną [25]. Wybrane molekularne mechanizmy działania pozalipidowego statyn przedstawiono na rycinie 1.

Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego przy zastosowaniu statyn — dowody i kontrowersje

Korzystne działanie statyn, to znaczy zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, zaobserwowano w wielu badaniach klinicznych. Jednym z pierwszych było badanie *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCoPS), w którym leczeniem objęto 6595 mężczyzn w wieku 45–64 lat ze stężeniem cholesterolu powyżej 6,23 mmol/l. W badaniu wykazano, że prawastatyna (40 mg) istotnie redukuje śmiertelność w ciągu blisko 5 lat obserwacji [27]. Podobne wnioski uzyskano

w badaniu *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention trial* (AFCAPS/TexCAPS) z użyciem lowastatyny (20–40 mg) przy stężeniu cholesterolu całkowitego powyżej 221 ± 21 mg/dl ($5,71 \pm 0,54$ mmol/l) i stężeniu HDL-C poniżej 45 mg/dl u mężczyzn ($1,16$ mmol/l) i poniżej 47 mg/dl ($1,22$ mmol/l) u kobiet. Po upływie około 5,2 roku w grupie 5608 mężczyzn i 997 kobiet uzyskano redukcję częstości występowania zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej lub nagłego zgonu. Nie stwierdzono natomiast istotnej redukcji śmiertelności całkowitej w badanej grupie [28, 29].

Redukcję incydentów sercowo-naczyniowych w profilaktyce wtórnej wykazano dla simwastatyny w badaniach *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), *Heart Protection Study* (HPS), dla prawastatyny — w badaniach *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE), *Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease* (LIPID), dla atorwastatyny — w badaniach *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* (MIRACLE), *Atrovastatin versus Revascularization Treatment* (AVERT), dla fluwastatyny — w badaniu *Lescol Intervention Prevention Study* (LIPS). W badaniach tych wykazano niepodważalny wpływ stosowania statyn na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych u chorych wysokiego ryzyka. Natomiast wyniki nieuprawniające do formułowania tak optymistycznych wniosków uzyskano w badaniach z jedną z najsłabiej działających statyn, prawastatyną — *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease* (PROSPER) i *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial* (ALLHAT-LLT) [30–41].

Próba kliniczną oceniającą wpływ dwóch statyn o różnej sile działania na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych było badanie *Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering trial* (REVERSAL). Objęto nim pacjentów w wieku 30–70 lat z udokumentowaną angiograficznie miażdżycą tętnic wieńcowych, u których w trakcie 18-miesięcznego leczenia stosowano prawastatynę 40 mg/dziennie lub atorwastatynę 80 mg/dziennie. W badaniu ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (IVUS, *intravascular ultrasound*) stwierdzono zwiększenie o 2,7% objętości blaszek miażdżycowych u pacjentów leczonych prawastatyną, czego nie zaobserwowano w grupie leczonej intensywnie atorwastatyną (–0,4%, 95% CI: –2,4–1,5%, $p = 0,98$). Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie progresji objętości blaszek miażdżycowych podczas intensywnego leczenia atorwastatyną. Jednak dopiero w badaniu *A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-derived Coronary*

Atheroma Burden (ASTEROID) udowodniono możliwość regresji blaszki miażdżycowej podczas intensywnego leczenia statyną, rosuwastatyną (40 mg), u większości (64–78%) badanych z chorobą wieńcową [42–44].

Badaniem, które istotnie wpłynęło na kształt zaleceń dotyczących podawania statyn u chorych z nadciśnieniem tętniczym było badanie ASCOT. Obejmowało ono 19 342 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez choroby wieńcowej w wywiadzie i bez znacznie podwyższonego stężenia cholesterolu (≤ 250 mg/dl), z co najmniej trzema czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, randomizowanych do dwóch grup leczenia hipotensyjnego (atenolol + bendroflumetiazyd lub perindopril + amlodipina). W ramieniu lipidowym tego badania 10 305 pacjentów zrandomizowano do zażywania 10 mg atorwastatyny lub do grupy placebo. Po 3,3 roku w grupie atorwastatyny uzyskano zmniejszenie wszystkich punktów końcowych: odnotowano redukcję pierwszorzędnego punktu końcowego (zawał serca niezakończony zgonem lub choroba wieńcowa zakończona zgonem) o 36% oraz istotne zmniejszenie drugorzędowych punktów końcowych, redukcję udarów mózgu o 27%, wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych o 21% oraz incydentów wieńcowych o 29%. Spowodowało to przerwanie badania i stanowiło wskazanie do podania statyny uczestnikom w grupie placebo [45, 46]. Na podstawie wyników badania ASCOT można byłoby przyjąć nowe wskazanie terapeutyczne dla stosowania atorwastatyny u osób z nadciśnieniem tętniczym pomiędzy 40. a 79. rokiem życia, z co najmniej trzema dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Za czynniki te uznano: przerost lewej komory, cukrzycę typu 2, chorobę naczyń obwodowych, chorobę naczyń mózgowych w wywiadzie, płęć męską, wiek powyżej 55 lat, mikro- lub proteinurię, palenie papierosów, stosunek cholesterolu całkowitego do HDL-C równy lub większy niż 6, choroba wieńcowa w wywiadzie rodzinnym.

W 2008 roku roku Moride i wsp. [47] opublikowali wyniki metaanalizy dużych, wieloośrodkowych badań klinicznych oceniających wpływ statyn na ryzyko sercowo-naczyniowe w prewencji pierwotnej — ASCOT-LLA, AFCAPS/TexCAPS, ALLHAT-LLT, CARDS (*Collaborative Atrovastatin Diabetes Study*), *Medical Research Council/British Heart Foundation Heart Protection Study* (MRC/HBF HPS), *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER), WOSCOPS. Autorzy wykazali, że wśród pacjentów bez choroby tętnic największą korzyść z leczenia statyną osiągają osoby z relatywnie dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, na przykład chorujące na cukrzycę i nadciśnienie tętni-

Tabela I. Czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe oraz choroby uwzględniane w ocenie ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego według wytycznych PTNT oraz KLR z 2008 roku**Table I.** Risk factors, subclinical organ damage and established cardio-vascular or renal diseases in total cardiovascular risk assessment in PTNT and KLR guidelines (published in 2008)

Czynniki ryzyka	Subkliniczne uszkodzenia narządowe	Choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek
Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego	Przerost lewej komory serca w EKG	Choroba naczyniowa mózgu (udar, przejściowy napad niedokrwienny)
Wiek: M > 55 r.; K > 65 r.	Kompleks <i>intima-media</i> tętnicy szyjnej > 0,9 mm lub miażdżycza	Choroba serca (zawał, choroba wieńcowa, stan po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, niewydolność serca)
Palenie tytoniu	Nieznaczne podwyższenie stężenia kreatyniny	Choroba nerek; białkomocz > 300 mg/24 godz.; nefropatia cukrzycowa, niewydolność nerek
Zaburzenia lipidowe	Niski oszacowany klirens kreatyniny	Choroba naczyń obwodowych
Przedwczesne choroby sercowo-naczyniowe w rodzinie (M < 55 r., K < 65 r.)	Mikroalbuminuria	Zaawansowana retinopatia
Otyłość brzuszna	Wskaźnik kostka–ramię < 0,9	
Stan przedcukrzycowy		
Ciężenie tętna > 55 mm Hg u osób po 65 r.		

cze. Podkreślono też, że korzyść ze stosowania statyn wydaje się niezależna od wyjściowego stężenia cholesterolu, a związana z globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym poszczególnych osób [47].

Poprawa rokowania u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej przyjmujących statyny może być związana z działaniami pozalipidowymi statyn, na przykład z obniżeniem stężenia CRP oznaczanego metodą dużej czułości (*CRP high sensitivity*). Białko CRP jest uważane za niezależny od stężenia cholesterolu czynnik ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [48–50]. Kolejnym badaniem, znaczącym dla kształtowania współczesnych zaleceń dotyczących podawania statyn w prewencji pierwotnej, było badanie *Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER). U osób powyżej 50–60 roku życia (mężczyźni > 50. roku życia, kobiety > 60. roku życia), uznawanych za zdrowe, z podwyższonym stężeniem LDL-C (> 130 mg%, tj. 3,4 mmol/l) i CRP (> 2 mg/l), podawanie rosuwastatyny prowadziło do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego (zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego, przebiecie leczenia rewaskularyzującego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) o 44%. Redukcja stężenia cholesterolu całkowitego poniżej 70 mg% i obniżenie CRP poniżej 2 mg/l były skojarzone ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych aż o 79% [52–54].

Terapia statynami w celu zmniejszenia całkowitego ryzyka pacjenta — obowiązujące zalecenia

Korzyści z leczenia obniżającego stężenie cholesterolu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pod-

kreślano od wielu lat w dokumentach towarzystw naukowych. Znalazły one również wyraz w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2007 roku oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR) z 2008 roku. Dokumenty te sugerują rozważenie terapii statyną u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą lub rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową oraz dążenie do obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego poniżej 4,5 mmol/l (175 mg/dl) i LDL-C poniżej 2,5 mmol/l (100 mg/dl) lub jeszcze niższego, jeżeli jest to możliwe. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej, ale charakteryzujących się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryzyko incydentu \geq 20% w ciągu 10 lat) należy rozważyć leczenie statyną nawet w przypadku, jeżeli wyjściowe stężenie cholesterolu całkowitego i LDL-C nie jest podwyższone [55–56]. W 2009 roku w dokumencie Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) zarekomendowano terapię statynami u pacjentów z podwyższonym stężeniem CRP i jedynie umiarkowanym ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego (\geq 15%) [1]. Wspomniany dokument akcentuje rolę oznaczania przesączania kłębuszkowego za pomocą wzoru *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) dla oceny powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego (tab. I).

W praktyce dostępnych jest kilka skal stratyfikujących ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta. Podstawą większości ocen było badanie Framingham, szacujące ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Projekt *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) ocenia bezwzględne ryzyko zgonu z po-

Tabela II. Stratyfikacja ryzyka w ocenie rokowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka według wytycznych ESC**Table II.** Total cardiovascular risk assessment in hypertensive patient with concomitant diseases or accompanying clinical conditions according ESC guidelines

Inne czynniki ryzyka, uszkodzenia narządowe lub inna choroba	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]				
	Prawidłowe SBP 120–129 lub DBP 80–84	Wysokie prawidłowe SBP 130–139 lub DBP 85–89	Nadciśnienie tętnicze I stopnia SBP 140–159 lub DBP 90–99	Nadciśnienie tętnicze II stopnia SBP 160–179 lub DBP 100–109	Nadciśnienie tętnicze III stopnia SBP \geq 180 lub DBP \geq 110
Brak innych czynników ryzyka	Ryzyko przeciętne	Ryzyko przeciętne	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane
1–2 czynniki ryzyka	Niskie ryzyko dodane	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane
\geq 3 czynniki ryzyka, zespół metaboliczny, uszkodzenia narządowe lub cukrzyca	Umiarkowane ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane
Rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa lub nerek	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

wodu chorób układu sercowo-naczyniowego w perspektywie 10-letniej wśród mieszkańców krajów europejskich. Wytyczne ESH i PTNT wyróżniają grupy niskiego, umiarkowanego, wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, co odpowiada ryzyku według skali Framingham i SCORE, odpowiednio: niskie — poniżej 15%, poniżej 4%; umiarkowane 15–20%, 4–5%; wysokie 20–30%, 5–8%; bardzo wysokie — powyżej 30%, powyżej 8% (tab. II). Terapię statyną należy rozważać już przy ryzyku umiarkowanym, a nie, jak wcześniej zalecano, wysokim [1, 6, 55, 56].

Działanie hipotensyjne statyn

Od lat 90. ubiegłego wieku zaczęły się pojawiać doniesienia, chociaż często rozbieżne, o hipotensyjnym wpływie statyn [57–64]. Doniesień tych nie potwierdziła retrospektywna analiza wyników randomizowanego badania z prawastatyną u 4159 pacjentów po zawale serca [65]. Rozbieżnych wyników dostarczyła również metaanaliza Strazzullo i wsp. obejmująca 828 osób uczestniczących w 25 badaniach [66]. Coraz więcej autorów podkreśla jednak fakt łagodnego hipotensyjnego działania statyn u osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym [67].

Pierwszym prospektywnym, randomizowanym badaniem potwierdzającym hipotensyjne działanie statyn był projekt z 2008 roku, w którym podawanie 40 mg prawastatyny bądź 20 mg simwastatyny u 973 osób bez cukrzycy i objawowej choroby tętnic, ze stężeniem LDL-C między 115–190 mg/dl, prowadziło do obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego średnio o 2,2 mm Hg i rozkurczowego o 2,4 mm Hg, w porównaniu z grupą

otrzymującą placebo [68]. Efekt ten był zauważalny zarówno u pacjentów leczonych, jak i nieleczonych hipotensyjnie w tradycyjny sposób. Różnica w redukcji ciśnienia tętniczego między grupą leczoną a grupą otrzymującą placebo była zauważalna już po upływie miesiąca terapii statynami, a istotność statystyczną osiągała po 6 miesiącach [68].

Na pytanie, czy te wyniki potwierdza realna praktyka kliniczna, miał odpowiedzieć rejestr *National Health and Nutrition Examination* z 2009 roku, w którym porównywano ciśnienie tętnicze u osób leczonych (n = 995) i nieleczonych (n = 9536) statyną. U osób przyjmujących statynę wykazano istotnie niższe (średnio o 1,8 mm Hg) wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, przy czym ten korzystny wpływ statyn objawiał się jedynie w grupie przyjmującej leki hipotensyjne [69]. Natomiast obniżenie rozkurczowego ciśnienia pod wpływem statyn odbywało się niezależnie od stosowanej terapii hipotensyjnej. Efekt hipotensyjny statyn był tym bardziej widoczny, im wyższe były wartości ciśnienia, a tylko w niewielkim stopniu ulegał zmianie po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej stężenia cholesterolu całkowitego. Podkreśla się również, że statyny mogą zwalniać rozwój nadciśnienia tętniczego u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym oraz poprawiać kontrolę ciśnienia u osób z nadciśnieniem tętniczym [69]. Do podobnych wniosków doszli badacze włoscy z *Hypertension University Research Unit* w Bolonii, poddając 24-tygodniowemu leczeniu statyną 254 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią. W grupie tej obserwowano istotną redukcję wartości ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego ($-7,6 \pm 4$ mm Hg, $p < 0,05$),

jak i rozkurczowego ($-5,2 \pm 3$ mm Hg, $p < 0,05$), w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Redukcja ciśnienia była szczególnie wyraźna u osób poniżej 65. roku życia z istotnie podwyższonym ciśnieniem oraz zdecydowanie podwyższonymi wartościami cholesterolu. Zwrócono także uwagę na to, że wiek, wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu mogą występować w analizie statystycznej jako czynniki zakłócające ostateczny wynik oceniający hipotensyjne działanie statyn i być może stanowią przyczynę rozbieżności w wynikach poprzednich badań [70]. Autorzy dysponują również wynikami polskich badań potwierdzających korzystny wpływ atorwastatyny na wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z prawidłowym lipidogramem [71]. Kuklińska i wsp. [71] uzyskali obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 5,7 mm Hg (95% CI: od -4,1 do -7,2 mm Hg) i rozkurczowego o -3,9 mm Hg (95% CI: od -2,7 do -5,0 mm Hg), niezależne od efektu hipolipemizującego. Pomimo to metaanalizy zarówno dużych badań randomizowanych, jak i niewielkich doniesień jak na razie nie potwierdzają istotnego działania hipotensyjnego statyn [72]. Wy tłumaczenie może stanowić fakt, że ich wpływ na obniżenie ciśnienia jest niewielki i może być maskowany przez działanie hipotensyjne standardowej terapii. Efekt hipotensyjny statyn jest też bardziej wyrażony u osób z nadciśnieniem tętniczym, a uczestnictwo w badaniach dużej liczby osób normotensyjnych wpływa na wyniki analiz statystycznych. Znaczącą rolę mogą również odgrywać różniące się między sobą protokoły badań, objęcie badaniami małych grup osób oraz modyfikacje leczenia hipotensyjnego w trakcie obserwacji.

Podsumowanie

Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej stanowią znaczący problem zdrowotny w populacji polskiej. Istotnym elementem terapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym są inhibitory reduktazy hydroksy-metylo-glutarylo koenzymu A. Stanowią one jedną z najczęściej przepisywanych pacjentom grup leków. Ich podstawowym działaniem jest obniżanie stężenia cholesterolu całkowitego i LDL-C. Zgodnie z obowiązującymi standardami, decyzje terapeutyczne powinny opierać się nie tylko na obrazie lipidogramu, ale przede wszystkim na ocenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta. Korzyści z terapii statynami wynikają prawdopodobnie również z ich pozalipidowych działań, na przykład u chorych z podwyższonym stężeniem CRPhs i jedynie umiarkowanym ryzykiem incydentu

sercowo-naczyniowego. Jest prawdopodobne, że wśród wielu plejotropowych efektów działania statyn jest również działanie hipotensyjne. Ostateczne wyjaśnienie ewentualnego mechanizmu hipotensyjnego działania statyn i rozstrzygnięcie kontrowersji związanych z jego oceną wymagają dalszych badań.

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia występują często w populacji osób dorosłych, zwiększając ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Aby poprawić profil lipidowy, ale też obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe, zaleca się pacjentom przyjmowanie leków z grupy statyn, których działania pozalipidowe tzw. plejotropowe stanowią dodatkową korzyść z ich zastosowania. Z badań eksperymentalnych wynika, że statyny poza podstawowym działaniem hipolipemizującym, mają dodatkowy efekt hipotensyjny. Jest on osiąganym w wyniku oddziaływania na: układ renina-angiotensyna-aldosteron, współczulny oraz na śródbłonek naczyń. W badaniach klinicznych, w których stosowano analizę prędkości fali tętna (*pulse wave velocity*) udowodniono, że statyny obniżają też centralne ciśnienie tętnicze. Istnieją przekonujące dowody, że intensywne leczenie hipolipemizujące może uchronić wielu pacjentów przed wystąpieniem incydentu sercowo-naczyniowego. W niedawno opublikowanych badaniach (np. JUPITER), podkreśla się, że przyszłe korzyści z terapii statyną mogą odnosić nie tylko osoby z dużym, ale nawet z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, choć dla sformułowania takiego wskazania potrzeba jeszcze dalszych badań. Zgodnie z wynikami publikowanych w ostatnich latach randomizowanych badań, należy już obecnie podkreślić duże znaczenie stosowania wysokich dawek statyn tak, aby zdecydowanie obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe oraz zahamować progresję lub nawet spowodować regresję zmian miażdżycowych. Kolejnym argumentem za wdrożeniem terapii statyną, są korzyści wynikające ich z działań plejotropowych, a w tym również niewielkiego efektu hipotensyjnego rejestrowanego w publikowanych od kilku lat badaniach klinicznych i obserwacyjnych.

słowa kluczowe: statyny, nadciśnienie tętnicze, ryzyko sercowo-naczyniowe

Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 2, strony 157–165.

Piśmiennictwo

1. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a Eu-

- ropean Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
2. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.* 2004; 61 (supl. 4): 15–17.
 3. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P. i wsp. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 557–562.
 4. Tykarski A., Posadzy-Malaczyńska A., Wyrzykowski B. i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63: S614–S619.
 5. Kawecka-Jaszcz K., Pośnik-Urbańska A., Jankowski P. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w zależności od płci w świetle badań epidemiologicznych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; 11: 377–383.
 6. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009.
 7. Rywik S., Kupś W., Piotrowski W. i wsp. Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności — projekt WOBASZ. Założenia metodyczne oraz logistyka. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4): S1–S4.
 8. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.* 2004; 61 (supl. 4): 1–26.
 9. Bellon J., Rynkiewicz A. Stan epidemii chorób serca i naczyń. Komu profilaktyka pierwotna, komu wtórna w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego? *Przew. Lek.* 2009; 1: 43–46.
 10. Rutkowski M., Zdrojewski T., Bandosz P. i wsp. Screening for major cardiovascular risk factors among Members of Polish Parliament as a continuation of health marketing for effective cardiovascular prevention in Poland. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 486–492.
 11. Zdrojewski T. Prewencja chorób serca i naczyń w Polsce — potrzeby a rzeczywistość. *Przew. Lek.* 2005; 6: 23–31.
 12. Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Synowska E. i wsp. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4).
 13. Bartkowiak R., Janion M., Wożakowska-Kapłon B. Plejotropowe mechanizmy działania statyn. Znaczenie w leczeniu chorób serca i naczyń. *Forum Kardiologów* 2001; 6: 49–52.
 14. Kurpesa M., Krzemińska-Pakuła M. Pozalipidowe działania statyn. *Forum Kardiologów* 2003; 8: 129–160.
 15. Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej, wersja skrócona. *Kardiol. Pol.* 2008; 66 (supl. 1).
 16. Wensel T.M., Waldrop B.A., Ewnsel B. Pitavastatin. A new HMG-CoA reductase inhibitor. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44: 507–514.
 17. Ose L., Budinski D., Hounslow N., Arneson V. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2010; 210: 202–208.
 18. Jasińska M., Owczarek J., Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol. Rep.* 2007; 59: 483–499.
 19. Bełtowski J., Wójcicka G., Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins-mechanisms and consequences. *Curr. Drug Saf.* 2009; 4: 209–228.
 20. Gielen S., Sandri M., Schuler G., Teupser D. Risk factor management: antiatherogenic therapies. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009; 16 (supl. 2): S29–S36.
 21. Kim W.Y., Gonsiorek E.A., Barnhart C. Statins decrease dendritic arborization in rat sympathetic neurons by blocking RhoA activation. *J. Neurochem.* 2009; 108: 1057–1071.
 22. Siński M., Lewandowski J., Ciarka A. i wsp. Atorvastatin reduces sympathetic activity and increases baroreceptor reflex sensitivity in patients with hypercholesterolemia and systemic arterial hypertension. *Kardiol. Pol.* 2009; 67: 613–620.
 23. Tomiyama H., Yamashina A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circ. J.* 2010; 74: 24–33.
 24. Pędzich-Placha E. Prędkość fali tętna — nowy czynnik ryzyka powikłań nadciśnienia tętniczego. *Przew. Lek.* 2008; 6: 58–61.
 25. Manisty C., Mayet J., Tapp R.J. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension. A Substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT). *Hypertension* 2009; 54: 1009–1013.
 26. Moride Y., Hegele R.A., Langer A. Clinical and public health assessment of benefits and risks of statins in primary prevention of coronary events: Resolved and unresolved issues. *Can. J. Cardiol.* 2008; 24: 293–300.
 27. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. i wsp. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1301–1307.
 28. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. i wsp. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex-CAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
 29. Downs J.R., Clearfield M., Tyroler H.A. i wsp. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/Tex-CAPS): additional perspectives on tolerability of long term treatment with lovastatin. Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 1074–1079.
 30. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
 31. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. i wsp. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Engl. J. Med.* 1996; 355: 1001–1009.
 32. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349–1357.
 33. Schwartz G.C., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. i wsp. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL). Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
 34. Pitt B., Waters D., Brown W.V. Atorvastatin versus revascularization treatment investigators. Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 70–76.
 35. Seruys P.W.J.C., de Feyter P., Macaya C. i wsp. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215–3222.
 36. 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.
 37. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simva-

- statin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
38. Shepherd S., Blauw G.J., Murphy M.B. i wsp. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
39. Weverling-Rijnsburger A.W., Blauw G.J., Lagaay A.M. i wsp. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350: 1119–1123.
40. Pedersen T.R., Berg K., Cook T.J. i wsp. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 2085–2092.
41. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Cooperative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
42. Schoenhagen P., Tuzcu E.M., Apperson-Hansen C. i wsp. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy serial intravascular ultrasound observations from the reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering therapy (REVERSAL) Trial. *Circulation* 2006; 113: 2826–2834.
43. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. i wsp. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
44. Sipahi I., Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Nissen S.E. Interpreting the asteroid trial. Coronary atherosclerosis can regress with very intensive statin therapy. *Cleve Clin. J. Med.* 2006; 73: 937–944.
45. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlof B. i wsp. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 499–508.
46. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. i wsp. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
47. Moride Y., Hegele R.A., Langer A. i wsp. Clinical and public health assessment of benefits and risks of statins in primary prevention of coronary events: resolved and unresolved issues. *Can. J. Cardiol.* 2008; 24: 293–300.
48. Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007–2011.
49. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. i wsp. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1557–1565.
50. Solnica B., Undas A. Białko C-reaktywne. W: Kardiologia. A. Szczeklik, M. Tendera (red.). Wyd. Medycyna Praktyczna 2009: 97–99.
51. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
52. Ridker P.M., Fonseca F.A.H., Genest J. i wsp. JUPITER Trial Study Group. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1659–1664.
53. Spatz E.S., Canavan M.E., Desai M.M. From here to JUPITER: identifying new patients for statin therapy using data from the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2009; 2: 41–48.
54. Kappagoda C.T., Amsterdam E.A. Another look at the results of the JUPITER trial. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 1603–1605.
55. ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1751–1762.
56. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2008 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: C1–C30.
57. O'Callaghan C.J., Krum H., Conway E.L. i wsp. Short term effects of pravastatin on blood pressure in hypercholesterolaemic hypertensive patients. *Blood Press.* 1994; 3: 404–406.
58. Foss O.P., Graff-Iversen S., Istad H. i wsp. Treatment of hypertensive and hypercholesterolaemic patients in general practice. The effect of captopril, atenolol and pravastatin combined with life style intervention. *Scand. J. Prim. Health Care* 1999; 17: 122–127.
59. Glorioso N., Troffa C., Filigheddu F. i wsp. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999; 34: 1281–1286.
60. Sposito A.C., Mansur A.P., Coelho O.R. i wsp. 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: 1497–1499, A8.
61. Borghi C., Prandin M.G., Costa F.V. i wsp. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 35: 549–555.
62. Ferrier K.E., Muhlmann M.H., Baguet J.P. i wsp. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1020–1025.
63. Rajagopalan S., Zannad F., Radaucenau A., Pitt B. A multicenter double-blind randomized controlled trial of a statin + angiotensin receptor blockade combination in patients with hypertension and concomitant hyperlipidemia. *Circulation.* 2004; 110: III-402. Abstract 1906.
64. Ikeda T., Sakurai J., Nakayama D. i wsp. Pravastatin has an additional depressor effect in patients undergoing long-term treatment with antihypertensive drugs. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 502–506.
65. Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M. i wsp. Effect of pravastatin on blood pressure in people with cardiovascular disease. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20: 560–565.
66. Strazzullo P., Kerry S.M., Barbato A. i wsp. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2007; 49: 792–798.
67. Feldstein C.A. Statins in hypertension: are they a new class of antihypertensive agents? *Am. J. Ther.* 2009 Nov 14 [Epub ahead of print].
68. Golomb B.A., Dimsdale J.E., White H.L. i wsp. Reduction in blood pressure with statins: results from the UCSD Statin Study, a randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 721–727.
69. Bautista L.E. Blood pressure-lowering effects of statins: who benefits? *J. Hypertens.* 2009; 27: 1478–1484.
70. Prandin M.G., Cicero A.F., Dormi A. i wsp. Prospective evaluation of the effect of statins on blood pressure control in hypertensive patients in clinical practice. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009; 19 [Epub ahead of print].
71. Kuklinska A.M., Mroczko B., Musiał W.J. i wsp. Influence of atorvastatin on blood pressure control in treated hypertensive, normolipemic patients—An open, pilot study. *Blood Press* 2010 Jan 14 [Epub ahead of print].
72. Stępien M., Banach M., Mikhailidis D.P. i wsp. Role and significance of statins in the treatment of hypertensive patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 1995–2005.