

Wpływ leczenia simwastatyną i prawastatyną na wartości pomiarów ambulatoryjnych oraz rytm dobowy ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i hiperlipidemią — badanie pilotażowe, randomizowane

The Effects of Simvastatin and Pravastatin on Office Blood Pressure and 24-hour Blood Pressure Pattern in Patients with Essential Hypertension and Hypercholesterolemia — Pilot, Randomised Study

Summary

Background We studied the effect of statin therapy (simvastatin or pravastatin) on office blood pressure and 24-hour blood pressure pattern in patients with essential arterial hypertension and hypercholesterolemia, taking antihypertensive drugs.

Material and methods The study was in 23 patients (pts), women: 13, men: 10, age 50–72 (mean 60,2), with chronic arterial hypertension. Treatment: indapamid 1,5 mg a day, enalapril 20–40 mg a day. Patients with basal total cholesterol (TC) 6,5–10,0 mmol/l, LDL cholesterol (LDL-C) > 4,1 mmol/l and triglyceride (TG) < 3,5 mmol/l were included. After 6 week run-in period and hypolipemic diet therapy patients were divided in two groups: the I group-included 11 pts treated with simvastatin 10–20 mg a day for 12 weeks. In the II group — 12 pts were given pravastatin 10–20 mg a day for 3 months. Blood pressure was measured with the traditional method (standardised mercurial manometers) every 6 weeks. After 6 weeks of treatment because of a higher cholesterol values, the dose increase was required (from 10 mg to 20 mg)

in 2 patients of 11 treated with simvastatin and 3 of 12 treated with pravastatin. After the placebo period, and after 6 and 12 weeks of treatment with statins 24-hour ambulatory blood pressure measurements (ABPM) were performed with Spacelab 90207 recorder.

Results In both 6-week and 12-week simvastatin treatment periods, statistically significant reduction of systolic blood pressure (SBP) measured by standard method, as compared to the placebo period was observed {135 ± 3,2 mm Hg → 121,1 ± 13,1 mm Hg ($p < 0,05$) → 116,2 ± 1,4 mm Hg ($p < 0,01$) on placebo and after 6 and 12 weeks of simvastatin, respectively}. In the same group of patients and period given diastolic blood pressure values tended to decrease 83 ± 2,2 → 80,5 ± 2,8 mm Hg. After 3 months to follow-up in ABPM we observed only a tendency to decrease values of blood pressure. We observed a greater reduction of SBP and DBP values during the day than during the night. In pravastatin group the BP was not lowered significantly.

Conclusion The result of this study demonstrate that the use of simvastatin in combination with antihypertensive drugs, unlike pravastatin, can reduce the level of SBP providing adequate control of hypertension and cholesterol levels.

key words: simvastatin, pravastatin, essential hypertension, hyperlipidemia, ABPM

Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 3, pages 181–188.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Joanna Niegowska
Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
Tel./faks: (022) 812–18–63



Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze rzadko jest schorzeniem izolowanym. Jak wynika z wielu prac, u około 30–40% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym stwierdza się podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu [1–4]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią należy kojarzyć leczenie hipotensyjne z hipolipemizującym.

W leczeniu zaburzeń lipidowych coraz częściej stosuje się statyny. Dotychczas udowodniono, że statyny, poza skutkiem hipolipemizującym, mają działanie pozalipidowe, tzw. pleiotropowe [5]. Siła działania pleiotropowego statyny zależy od jej rodzaju. Statyna o właściwościach lipofilnych, w przeciwieństwie do hydrofilnych, przenika w większym stopniu przez błonę komórek pozawątrobowych, w tym przez barierę krew-mózg, co może sprzyjać silniejszemu działaniu pleiotropowemu [6].

Simwastatyna oraz prawastatyna należą do statyn pierwszej generacji. Obie nazywa się „naturalnymi”, gdyż są produktami metabolizmu grzybów. Ich budowa składa się z dwóch części: wspólnej, podobnej strukturalnie do substratu enzymu HMG-CoA oraz części różniącej obie statyny, która decyduje o tym, że simwastatyna jest statyną lipofilną, a prawastatyna — hydrofilną. Różnica w rozpuszczalności statyn może wpływać na właściwości farmakokinetyczne i dystrybucję tkankową leku, zaś na interakcję z innymi lekami wpływa różnica w ich metabolizmie. Metabolizm simwastatyny zachodzi głównie w wątrobie przez enzym CYP3A4, natomiast metabolizm prawastatyny jest praktycznie niezależny od tego enzymu [5]. Równoczesne podawanie statyn z lekami metabolizowanymi tym samym szlakiem może być przyczyną wielokrotnego zwiększenia stężenia tych pierwszych we krwi [6].

Znaczenia wielu działań pleiotropowych statyn nie określono klinicznie [6]. Spośród tych działań statyn najważniejsze jest zwiększanie śródbłonkowej syntezy NO [7, 8]. Jak wiadomo, działaniu NO w ścianie naczyń przeciwstawia się angiotensyna II, która działa naczynioskurczowo. Statyny, zmniejszając gęstość receptorów angiotensyny II typu 1, osłabiają działanie angiotensyny II [9]. Zatem, czy statyny nie mają potencjalnie nowego wskazania klinicznego, jakim jest działanie przeciwnadciśnieniowe?

W ciągu ostatnich kilku lat w piśmiennictwie pojawiły się doniesienia informujące, iż statyny wpływają korzystnie na wartości ciśnienia tętniczego [10–13]. Może to sugerować klinicyście, że podanie statyny pacjentowi z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i nie-

zbyt zadowalającą kontrolą ciśnienia poprawi tę kontrolę. Ale należy zaraz zadać pytanie, czy zastosowanie statyny u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowymi wartościami ciśnienia nie może spowodować ich dalszego, nadmiernego obniżenia. Zaleca się przyjmowanie simwastatyny oraz prawastatyny w godzinach wieczornych. Okres półtrwania większości statyn we krwi wynosi 0,5–3 h. Czy zatem po zażyciu tych statyn w godzinach wieczornych nie dochodzi do zbyt intensywnego obniżenia wartości ciśnienia tętniczego w nocy?

W związku z obawami, które mogą powstać na tym tle u lekarza praktyka, autorzy niniejszej pracy chcieliby spróbować odpowiedzieć na to pytanie.

Celem pracy jest porównanie wpływu simwastatyny i prawastatyny na ambulatoryjne wartości oraz rytm dobowy ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i hiperlipidemią, leczonych farmakologicznie z zadowalającym efektem hipotensyjnym.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnych u osób obojga płci, w wieku 18–75 lat, będących pacjentami Poradni Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem pierwotnym oraz hipercholesterolemią. Do badań kwalifikowano tylko takich pacjentów, u których w okresie przynajmniej ostatnich 4 miesięcy terapii hipotensyjnej stałą dobową dawką indapamidu (preparat o przedłużonym uwalnianiu) wynoszącą 1,5 mg oraz enalaprilu w dawce 20–40 mg (dawka rozłożona na dwie porcjeienne), uzyskano zadowalające wartości ciśnienia przy zastosowaniu standardowej metody pomiaru (sfigmomanometr ręczny). Za zadowalający efekt kontroli ciśnienia przyjęto wartości do 140/90 mm Hg uzyskane w czasie 3 wizyt lekarskich w poradni oraz w minimum 3 pomiarach domowych. U każdego z tych pacjentów stwierdzano, przynajmniej w 3 badaniach laboratoryjnych wykonanych w podobnym okresie, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy (TC — *total cholesterol*) wynoszące 6,6–10,0 mmol/l, stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) > 4,1 mmol/l, a triglicerydów (TG) < 3,5 mmol/l. Powyższe kryteria spełniło 56 osób. Komisja Etyczna zaaprobowwała badanie, a wszyscy pacjenci podpisali Formularz Świadomej Zgody na udział w badaniu.

We wstępnym, 6-tygodniowym okresie, w pojedynczej ślepej próbie, pacjentów nadal leczono hipoten-

syjnie, zaś w ramach terapii hipolipemizującej stosowali oni standardową dietę oraz placebo. Do dalszych badań kwalifikowano osoby z wartościami ciśnienia tętniczego $< 140/90$ mm Hg oraz stężeniem TC $\leq 10,0$ mmol/l, stężeniem LDL-C $> 4,1$ mmol/l, zaś TG $< 3,5$ mmol/l. W ten sposób do badania metodą randomizacji włączono 23 osoby. W ciągu kolejnych 12 tygodni terapii, w podwójnie ślepej próbie, pacjenci otrzymywali jako lek hipolipemizujący simwastatynę w dobowej dawce 10 mg (preparat Vasilip) lub prawastatynę (preparat Bloxan) również w dawce 10 mg, z możliwością podwojenia dawek obu leków po 6-tygodniowym okresie leczenia w przypadku, gdy stężenie LDL-C w surowicy przekraczało 3,4 mmol/l.

Pacjenci przyjmowali simwastatynę i prawastatynę raz dziennie w godzinach 19.00–20.00. Wizyty lekarskie odbywały się co 6 tygodni i obejmowały, poza rutynowym badaniem lekarskim, 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego (mierzone je na prawym ramieniu) po 15-minutowym odpoczynku w odstępie 2 minut, czynności akcji serca, masy ciała oraz pobranie krwi. Przed włączeniem aktywnego leczenia hipolipemicznego oraz po 6 i 12 tygodniach podawania statyn u każdego z pacjentów wykonywano dobową rejestrację ciśnienia tętniczego (ABPM — *ambulatory blood pressure monitoring*) za pomocą aparatu SpaceLab 90207.

W analizie zapisów w ABPM porównywano następujące parametry: skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP — *systolic blood pressure*) i rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP — *diastolic blood pressure*), czynność serca oraz ładunek ciśnienia w następujących odstępach czasowych: cała doba, dzień (6.00–23.00), noc (23.00–6.00).

W analizie statystycznej wykorzystano test t-Studenta dla prób powiązanych i niepowiązanych. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem statystycznego programu SAS (wersja 6.2 i 6.04). Istotność zróżnicowania oznaczano na poziomie $\alpha < 0,05$.

Wyniki

Z grupy 56 pacjentów wstępnie zakwalifikowanych do badania, po 6-tygodniowym stosowaniu dotychczasowego leczenia przeciwnadciśnieniowego, standardowej diety hipolipemicznej oraz placebo, kryteria włączenia do badania spełniło 23 pacjentów (16 kobiet i 7 mężczyzn). Okres aktywnego, 12-tygodniowego leczenia ukończyli wszyscy losowo wybrani pacjenci. Jednak do analizy statystycznej zapisów ABPM zakwalifikowano tylko dane dotyczące 20 pacjentów, ponieważ u 3 zapisy rejestrujące dobowe wartości ciśnienia tętniczego nie spełniły następujących warunków: zapis nie trwał całą dobę, miał mniej niż 80% prawidłowo zarejestrowanych zapisów lub w rejestracji wystąpiła 2-godzinna przerwa.

Spośród 23 pacjentów objętych opracowaniem statystycznym, 11 zażywało simwastatynę, zaś 12 — prawastatynę. Po 6 tygodniach aktywnego leczenia statynami 2 z 11 pacjentów zażywających simwastatynę wymagało zwiększenia dobowej dawki z 10 do 20 mg, zaś 3 z 12 przyjmujących prawastatynę, ze względu na zbyt wysokie wartości stężenia LDL-C.

Szczegółową charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli I. Nie stwierdzono różnic statystycznych między dwiema grupami pacjentów w zakresie żadnego z parametrów wymienionych w tabeli I.

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy
Table I. Characteristics of the studied group

Leczenie hipolipemiczne	Simwastatyna	Prawastatyna
Liczebność	11	12
Płeć (K/M)	5/6	8/4
Wiek (lata)	50–72 (śr. 61,6)	47–68 (śr. 58,1)
Czas od rozpoznania nadciśnienia (lata)	10,2 ± 4,4	8,6 ± 5,2
Przerost lewej komory serca	5/5	4/6
Aktualne leczenie hipotensyjne		
indapamid SR 1,5 mg	11	12
enalapril 20 mg	7	8
enalapril 40 mg	4	4
Ciśnienie — metoda standardowa [mm Hg]		
SBP	135,0 ± 3,2	136,2 ± 2,1
DBP	83,0 ± 2,2	84,0 ± 4,0
Masa ciała [kg]	88,4 ± 9,3	89 ± 12,0

Tabela II. Średnie wartości SBP i DBP (metoda standardowa) u pacjentów leczonych simwastatyną i prawastatyną w różnych okresach badania**Table II.** Mean values of systolic and diastolic blood pressure (standard method) in different periods of the study in groups treated by simvastatin and by pravastatin

Okres leczenia (tygodnie)	Simwastatyna			Prawastatyna		
	0	6	12	0	6	12
SBP [mm Hg]	135,0 ± 3,2	121,1 ± 3,1*	116,2 ± 1,4**	136,2 ± 2,1	135,4 ± 4,0	135,2 ± 4,6
DBP [mm Hg]	83,0 ± 2,2	81,4 ± 2,4	80,5 ± 2,8	84,0 ± 4,0	85,2 ± 3,8	85,0 ± 4,6

*p < 0,05 w porównaniu z okresem 0; **p < 0,01 w porównaniu z okresem 0

Tabela II przedstawia wartości średniego ciśnienia tętniczego pod koniec okresu placebo, po 6 i 12 tygodniach leczenia skojarzonego (hipolipemizującego z hipotensyjnym), uzyskane metodą tradycyjną w Poradni Nadcisnieniowej. Istotnie statystycznie obniżenie wartości SBP w porównaniu z okresem placebo zanotowano zarówno po 6-, jak i 12-tygodniowym leczeniu simwastatyną. Wartości DBP, podczas leczenia tym lekiem, wykazywały tendencję do obniżania w miarę upływu czasu jego stosowania. Nie obserwowano tego rodzaju zmian przy stosowaniu prawastatyny. Wartości SBP i DBP zarejestrowane w ABPM w różnych przedziałach czasowych przedstawiono w tabeli III. Po zastosowaniu statyn nie zanotowano istotnych różnic w wartościach SBP i DBP w żadnym z okresów doby w porównaniu z okresem wstępnym.

Ładunek ciśnienia, który nie wykazywał zmian istotnych statystycznie, obrazuje tabela IV. Czynność serca w okresie terapii statynami u pacjentów w obu grupach nie różniła się w stosunku do okresu bez takiego leczenia.

Stężenia lipidów podczas skojarzonej terapii simwastatyną lub prawastatyną z leczeniem przeciwnadciśnieniowym przedstawia tabela V. Wartości TC, LDL-C oraz TG istotnie się obniżyły po 3-miesięcznym okresie zażywania zarówno simwastatyny, jak i prawastatyny. Stężenie HDL-C, podczas leczenia tymi dwiema statynami, nie uległo istotnym zmianom. Nie stwierdzono zależności liniowej między wielkością zmian: stężenia cholesterolu i wartości ciśnień uzyskanych metodą standardową w żadnej z badanych grup.

Masa ciała pacjentów, w trakcie 12-tygodniowego kontrolowanego leczenia statynami, nie zmieniła się istotnie w żadnej z badanych grup.

Tabela III. Średnie wartości SBP i DBP w poszczególnych okresach doby (metoda ABPM) u pacjentów leczonych simwastatyną i prawastatyną w różnych okresach badania**Table III.** Mean values of systolic and diastolic blood pressure (ABPM method) in different periods of the day in groups treated by simvastatin and by pravastatin

Statyna	Okres leczenia (tygodnie)	SBP [mm Hg]			DBP [mm Hg]		
		Doba	Dzień	Noc	Doba	Dzień	Noc
Prawastatyna	0	130,3 ± 10,7	132,9 ± 9,8	123,4 ± 15,7	76,8 ± 6,9	79,7 ± 6,6	69,2 ± 9,2
	6	133,7 ± 12,9	135,9 ± 13,3	127,5 ± 17,7	78,7 ± 7,1	81,1 ± 7,7	71,9 ± 9,7
	12	131,2 ± 15,0	132,8 ± 14,8	126,1 ± 19,7	77,3 ± 10,1	79,6 ± 10,4	71,2 ± 10,6
P		NS	NS	NS	NS	NS	NS
Simwastatyna	0	129,6 ± 14,5	135,2 ± 16,9	116,3 ± 14,5	75,0 ± 9,7	79,5 ± 10,9	64,0 ± 8,8
	6	126,2 ± 18,8	131,2 ± 21,9	115,3 ± 13,5	73,7 ± 8,0	78,0 ± 9,7	64,5 ± 6,7
	12	125,4 ± 16,0	130,3 ± 19,0	112,8 ± 13,4	72,1 ± 7,0	76,2 ± 7,5	68,3 ± 7,3
p		NS	NS	NS	NS	NS	NS

p — porównanie okresu 6 i 12 z okresem 0

Tabela IV. Średnie wartości ładunku ciśnienia w poszczególnych okresach doby (metoda ABPM) u pacjentów leczonych simwastatyną i prawastatyną w różnych okresach badania**Table IV.** Mean values of blood pressure load in different periods of the day (ABPM method) in groups treated by simvastatin and pravastatin

Statyna	Okres leczenia (tygodnie)	Ładunek ciśnienia (%)		
		Doba	Dzień	Noc
Prawastatyna	0	42,4 ± 26,1	36,6 ± 23,8	58,8 ± 41,8
	6	50,2 ± 28,7	43,7 ± 29,5	67,7 ± 36,8
	12	42,1 ± 35,7	36,7 ± 35,8	56,2 ± 41,7
	p	NS	NS	NS
Simwastatyna	0	40,2 ± 28,8	39,95 ± 30,4	40,9 ± 28,6
	6	31,2 ± 32,0	28,1 ± 35,8	38,3 ± 28,9
	12	30,3 ± 29,4	27,6 ± 31,5	33,0 ± 31,3
	p	NS	NS	NS

p — porównanie okresu 6 i 12 z okresem 0

Tabela V. Stężenia lipidów podczas skojarzonej terapii simwastatyną lub prawastatyną z leczeniem przeciwnadciśnieniowym**Table V.** Mean values of serum lipids concentration during simvastatin or pravastatin with hypertensive therapy

Statyna	Okres leczenia (tygodnie)	Cholesterol całkowity [mmol/l]	Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	Triglicerydy [mmol/l]
P	0	6,73 ± 0,39	1,56 ± 0,31	4,46 ± 0,20	1,59 ± 0,72
S	0	6,61 ± 0,43	1,54 ± 0,24	4,55 ± 0,30	1,60 ± 0,45
P	6	5,62 ± 0,6	1,51 ± 0,32	3,44 ± 0,63	1,50 ± 0,73
S	6	5,18 ± 0,84	1,52 ± 0,34	3,04 ± 0,46	1,34 ± 0,57
P	12	5,59 ± 0,49	1,53 ± 0,37	3,30 ± 0,53	1,63 ± 1,15
S	12	5,17 ± 0,36	1,46 ± 0,36	3,03 ± 0,36	1,52 ± 0,49
p		NS	NS	NS	NS

P — prawastatyna; S — simwastatyna; p — porównanie statystyczne między grupami P i S w każdym z okresów badania

Dyskusja

Udowodniono, że wzrost stężenia cholesterolu, po pierwsze: zwiększa ekspresję receptorów AT₁ [10], po drugie: zwiększa skurcz naczyń pod wpływem angiotensyny II [11]. U pacjentów z hipercholesterolemią wykazano nasilenie reakcji naczynioskurczowej na angiotensynę II. U młodych zdrowych mężczyzn z prawidłowym stężeniem cholesterolu w surowicy takiej reakcji nie zaobserwowano [13]. Zatem oba schorzenia: nadciśnienie tętnicze i hipercholesterole-

mia są w jakimś stopniu schorzeniami skojarzonymi. Ostatnio wykazano, że leczenie statynami zmniejsza ekspresję receptorów AT₁ w komórkach mięśni gładkich naczyń niezależnie od efektu hipolipemicznego. Stwierdzono też, że statyny mogą aktywować śródbłonkową syntezę tlenku azotu również niezależnie od działania hipolipemizującego

Pierwsze doniesienie dotyczące wpływu statyny na wartości ciśnienia tętniczego opublikowali Jiang i Roman w 1997 roku [10]. Wykazali oni, że pod wpływem lowastatyny następuje obniżenie wartości

ciśnienia u szczurów ze spontanicznym nadciśnieniem (131 ± 4 mm Hg *vs.* 160 ± 4 mm Hg). Trzy lata później Regrigny i wsp. potwierdzili tę obserwację, badając wpływ tej samej statyny na wartości ciśnienia tętniczego również u szczurów ze spontanicznym nadciśnieniem tętniczym (SHR — *spontaneously hypertensive rats*). Regrigny i wsp. osiągnęli, po miesięcznym leczeniu lowastatyną szczurów z SHR, obniżenie wartości ciśnienia ze 171 ± 5 mm Hg do 153 ± 3 mm Hg, uzyskując różnice istotne statystycznie [12].

Wpływ statyn na wartości ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią, nieotrzymujących leków hipotensyjnych, badali Glorioso i wsp. [14] oraz Nazzaro i wsp. [17]. Glorioso i wsp. stwierdzili istotne obniżenie wartości zarówno SBP jak i DBP, uzyskanych metodą standardową, po 32-tygodniowej terapii prawastatyną u 25 pacjentów. Natomiast Nazzaro i wsp., stosując tę samą metodę pomiaru u 15 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i podając im przez 14 tygodni simwastatynę, stwierdzili istotne obniżenie wartości tylko DBP. W niniejszym badaniu prześledzono zmiany w zachowaniu się wartości ciśnienia stwierdzanego metodą standardową po dołączeniu do leczenia przeciwnadciśnieniowego leczenia hipolipemizującego simwastatyną (preparat Vasilip) lub prawastatyną (preparat Bloxan). Badaniem objęto tylko pacjentów leczonych indapamidem w postaci o przedłużonym działaniu w dawce 1,5 mg/d. w połączeniu z enalaprilem w dawce dobowej 20 lub 40 mg przez okres co najmniej 4 miesiące, u których uzyskano normalizację wartości ciśnienia (wartości $< 140/90$ mm Hg). Pacjenci ci, przed włączeniem aktywnego leczenia statynami, przez okres 6 tygodni stosowali standardową dietę hipolipemizującą oraz placebo. Leczenie dietetyczne pozostawało bez wpływu na wartości ciśnienia w stosunku do ich wyjściowych wartości. Po dodaniu tym pacjentom simwastatyny po okresie kolejnych 6. tygodni stwierdzono obniżenie wartości SBP o około 13 mm Hg, a DBP o około 1,4 mm Hg. Przedłużenie leczenia tym preparatem na okres następnych 6 tygodni spowodowało dalsze obniżenie średnich wartości ciśnienia ambulatoryjnego odpowiednio o 5 mm Hg — SBP, zaś o około 1 mm Hg — DBP. Różnice były istotne statystycznie tylko w przypadku wartości SBP. Nie stwierdzono takich zmian w okresie stosowania prawastatyny.

Śmigielski i wsp. badali zachowanie rytmu dobowego ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem pierwotnym i hipercholesterolemią, które również nie stosowały farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej, pod wpływem 30-dniowego leczenia simwastatyną w dawce 20 mg/d. Autorzy ci nie stwierdzili różnic

w zachowaniu wartości ciśnienia rejestrowanych w ABPM u 17 pacjentów w okresie stosowania tej statyny [15]. W niniejszym badaniu, w ABPM zanotowano obniżenie wartości zarówno SBP, jak i DBP w ciągu doby i w okresie dnia. W nocy SBP również ulegało obniżeniu, natomiast DBP niewielkiemu podwyższeniu. Ciśnienie skurczowe w okresie doby oraz dnia obniżyło się o około 5 mm Hg, zaś DBP o około 3 mm Hg. Nie uzyskano jednak różnic istotnych statystycznie, najprawdopodobniej z powodu niewielkiej liczebności grup. Zatem można mówić tylko o tendencji do obniżenia się średnich wartości ciśnienia tętniczego stwierdzonych rejestracją całodobową, w okresie z całej doby zarówno SBP jak i DBP, a także ładunku ciśnienia pod wpływem leczenia simwastatyną. Nie obserwowano takich tendencji u pacjentów leczonych prawastatyną

Niniejsza praca, w zakresie zachowania się wartości rejestrowanych w ABPM, ze względu na brak uzyskania różnic istotnych statystycznie, potwierdza obserwacje Śmigielskiego i wsp. Należy jednak pamiętać, że grupa pacjentów badanych przez tych autorów była inna niż grupa obserwowana w niniejszym badaniu: w pierwszej pacjentów nie leczono farmakologicznie, w drugiej zaś otrzymywali określone leki przeciwnadciśnieniowe. Obie prace obejmowały jednak niewielką liczebnie grupę pacjentów.

W obserwacji autorów niniejszej pracy leczenie prawastatyną przez okres 3 miesiące nie wpłynęło na wartości ciśnienia tętniczego pacjentów, zarówno rejestrowanych metodą standardową jak i w ABPM, zatem nie potwierdza ona danych uzyskanych przez Glorioso i wsp. Jednak należy zwrócić uwagę, że Glorioso i wsp. w przeciwieństwie do obserwacji autorów, badali wpływ prawastatyny na wartości ciśnienia większej średniej dobowej dawki, bo 25,6 mg/d. (w badaniu autorów — 10,3 mg/d.) i dotyczyło to pacjentów, którzy nie stosowali farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej.

Borghi i wsp. porównywali zaś zachowanie się wartości ciśnienia tętniczego w dwóch grupach pacjentów z uprzednio nieleczonym nadciśnieniem i nieleczoną hipercholesterolemią po wdrożeniu terapii hipotensyjnej na okres 3 miesiące (leki przeciwnadciśnieniowe i hipolipemiczne — standardowa dieta hipolipemizująca, simwastatyna lub prawastatyna). Uzyskali oni większe obniżenie wartości ciśnienia (metoda standardowa) zarówno SBP, jak i DBP w grupie podanej terapii skojarzonej: farmakoterapii hipotensyjnej ze statynami [11]. Autorzy ci wywnioskowali, że dodanie simwastatyny lub prawastatyny do leczenia przeciwnadciśnieniowego może odgrywać korzystną rolę w kontroli wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z hipercholesterolemią i nadciśnieniem pierwot-

nym, u których za pomocą leków hipotensyjnych nie uzyskano zadowalających wartości ciśnienia tętniczego krwi. Autorzy ci dodatkowo stwierdzili liniową zależność między stopniem obniżenia wartości DBP w grupie leczonej statynami a stopniem obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego. W niniejszej pracy takiej zależności nie stwierdzono. Jak już wspomniano, obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego po 12-tygodniowym leczeniu simwastatyną lub prawastatyną było zbliżone.

Spósito i wsp. [19] oraz kilku innych autorów [18–21] obserwowało występowanie synergistycznego efektu między wielkością obniżenia stężenia cholesterolu i spadkiem wartości ciśnienia tętniczego jedynie u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym i hipercholesterolemią leczoną hipotensyjnie jedynie lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny. Niniejsza praca nie potwierdza takiego spostrzeżenia, bowiem wszystkich pacjentów leczono enalaprilem, a więc inhibitorem konwertazy angiotensyny. Farmakoterapia przeciwnadciśnieniowa była stabilna przez cały okres badania, stopień obniżenia cholesterolu — zbliżony w obu grupach pacjentów, ale stwierdzono różny stopień wpływu na wartości ciśnienia w grupie otrzymującej simwastatynę w porównaniu z grupą otrzymującą prawastatynę.

Część cytowanych prac dowodzi, że leczenie hipolipemizujące statynami może obniżać ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem i hipercholesterolemią. Gdyby oprzeć się wyłącznie na wynikach niniejszej pracy, można by stwierdzić, że na wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem i hipercholesterolemią wpływa rodzaj statyny zastosowanej w terapii. Dystrybucja tkankowa simwastatyny jest łatwiejsza ze względu na jej właściwości lipofilne, a jej działanie pleiotropowe może być silniejsze niż prawastatyny, która jest statyną hydrofilną. Ponieważ wyniki niniejszego badania nie w pełni pokrywają się z przytoczonymi rezultatami prac innych badaczy, zarówno jedne jak i drugie, z uwagi na małą liczebność grup, należy potraktować jako pilotażowe i szukać ich potwierdzenia w badaniach przeprowadzonych w większej grupie wybranych losowo pacjentów.

Badanie to ma znaczenie praktyczne, ponieważ zwraca uwagę na fakt, że leczenie niektórymi statynami, a zwłaszcza simwastatyną, poza efektem hipolipemizującym, może dawać efekt hipotensyjny.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonego badania wydaje się, że skojarzenie terapii hipolipemizującej simwastatyną z leczeniem przeciwnadciśnieniowym w prze-

ciwieniu do leczenia hipolipemizującego prawastatyną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz hipercholesterolemią, może wpłynąć na obniżenie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

Streszczenie

Cel pracy Ocena wpływu leczenia simwastatyną i prawastatyną na ambulatoryjne wartości oraz dobowy rytm ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią leczonych hipotensyjnie.

Materiał i metody Badaniami objęto 23 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią, w wieku 50–72 lat (śr. 60,2 lata) długotrwale leczonych hipotensyjnie indapamidem 1,5 mg w połączeniu z enalaprilem w dawce 20–40 mg/d. Do badań kwalifikowano pacjentów, u których stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy wynosiło 6,5–10,0 mmol/l, cholesterolu frakcji LDL > 4,1 mmol/l i triglicerydów < 3,5 mmol/l. Po okresie 6 tygodni standardowej diety hipolipemizującej i podawaniu placebo, kontynuując dotychczasowe dawki leków przeciwnadciśnieniowych, pacjentów losowo przydzielono do leczenia simwastatyną (preparat Vasilip) w dawce 10–20 mg/d. lub prawastatyną (preparat Bloxan) w podobnej dawce. Po 6 tygodniach terapii, ze względu na podwyższone wartości cholesterolu frakcji LDL, zwiększenia dawki z 10 do 20 mg wymagało 2 z 11 pacjentów leczonych simwastatyną, zaś 3 z 12 leczonych prawastatyną. Po okresie stosowania placebo, po 6 i 12 tygodniach terapii statynami i kontynuacji dotychczasowego leczenia hipotensyjnego wykonywano pomiary ciśnienia metodą standardową w poradni oraz 24-godzinną rejestrację wartości ciśnienia (ABPM).

Wyniki Istotnie statystycznie obniżenie wartości ciśnienia skurczowego (SBP) wykazano metodą standardową po 6 i 12 tygodniach leczenia simwastatyną { $135 \pm 3,2$ mm Hg \rightarrow $121,1 \pm 3,1$ mm Hg ($p < 0,05$) \rightarrow $116,2 \pm 1,4$ mm Hg ($p < 0,01$)}. W tej samej grupie osób i w tym samym czasie ciśnienie rozkurczowe (DBP) wykazywało tendencję do obniżania ($83 \pm 2,2$ mm Hg \rightarrow $81,4 \pm 2,4$ mm Hg \rightarrow $80,5 \pm 2,8$ mm Hg). W rejestracji dobowej ciśnienia tętniczego zaobserwowano tendencję do obniżania się wartości SBP w trakcie leczenia simwastatyną, zarówno w ciągu doby, jak również dnia i nocy, zaś DBP tylko w okresie doby i dnia. Podczas leczenia prawastatyną u pacjentów nie stwierdzano różnic w wartościach ciśnienia tętniczego mierzonego metodami użytymi w badaniu.

Wnioski Dołączenie do leczenia przeciwnadciśnieniowego simwastatyny, w przeciwieństwie do dołączenia prawastatyny, może wpłynąć na obniżenie wartości SBP u pacjentów z zadowalającą kontrolą ciśnienia tętniczego i hipercholesterolemią. Celowe jest przeprowadzenie podobnego badania w większej grupie chorych.

słowa kluczowe: statyny, nadciśnienie tętnicze pierwotne, hiperlipidemia, ABPM
Nadciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 3, strony 181–188.

Piśmiennictwo

1. Kaplan N. Metabolic aspects of hypertension. Science Press, Londyn 1994.
2. Krupa-Wojciechowska B. Nadciśnienie tętnicze w codziennej praktyce. Wydawnictwo Medyczne, Gdańsk 1997.
3. Karwach M., Czech A., Tatoń J. Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia metaboliczne w reprezentatywnej próbie populacji warszawskiej. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000, 4, 333 (streszczenie).
4. Waeber B., Greminger P., Riesen W., Darioli R. i wsp. Combined treatment with captopril, hydrochlorothiazide and pravastatin in dyslipidemic hypertensive patients. *Blood Pressure* 1995, 4, 358–362.
5. Farnier M., Davignon J. Current and the future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. *Am. J. Cardiol.* 1998, 82, 3J–10J.
6. Bednarska-Makaruk M., Pasiński T. Statyny. *Medycyna Praktyczna*. Kraków 2000.
7. John S., Schlaich M., Langenfeld M. i wsp. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid lowering therapy in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1998, 98, 211–216.
8. Kaesemeyer W.H., Caldwell R.B., Huang J., Caldwell R. W. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol lowering actions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999, 33, 234–241.
9. Nickering G., Baumer A.T., Temur Y. i wsp. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999, 100, 2131–2134.
10. Jiang J., Roman R.J. Lovastatin prevent development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997, 30, 968–974.
11. Nickering G., Jung O., Zolk O., Linz W. i wsp. Hipercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.)* 1997, 41, H2701–2707.
12. Regrigny O., Atkinson J., Capdeville-Atkinson C., Liminana P., Chillon J.M. Effect of lovastatin on cerebral circulation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000, 35, 1105–1110.
13. John S., Delles G., Klingbeil A.U., Jacobi J., Schlaich M.P., Schmieder R.E. LDL-cholesterol determines vascular responsiveness to angiotensin II in normocholesterolemic humans. *J. Hypertens.* 1999, 17, 1933–1939.
14. Glorioso N., Troffa C., Filigheddu F., Dettori 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.
15. Abetel G., Poget P.N., Bonnabry J.P. Antihypertensive effect of a cholesterol-lowering agent (fluvastatin). Pilot study. *Schweiz Med Wochenschr* 1998, 128, 272–277.
16. Mitani H., Bandoh T., Ishakiwa J., Kimura M. i wsp. Inhibitory effects of fluvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on the increase in vascular ACE activity cholesterol-fed rabbits. *Br. J. Pharmacol.* 1996, 119, 1269–1275.
17. Nazzaro P., Manzari M., Merlo M., Triggiani R., Scarano A., Ciancio I., Pirrelli A. Distinct and combined vascular effects of ACE blockade and HMG-CoA reductase inhibition in hypertensive subjects. *Hypertension* 1999, 33, 719–725.
18. Śmigieński I., Wocial B., Ignatowska-Świtalska H., Gaciąg Z. Wpływ simwastatyny na ciśnienie tętnicze i katecholaminy u osób z hipercholesterolemią z lub bez nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000, 4, 312 (streszczenie).
19. Sposito A.C., Mansur A.P., Coelho O.R., Nocolau J.C., Ramires J.A. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statin (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am. J. Cardiol.* 1999, 83, 1497–1479.
20. Foggliotto A., Paoletti R. Statins and blockers of the renin-angiotensin system vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension* 1999, 34 (cz. 2), 987–996.
21. Tschudi Mr., Noll G., Luscher T.P. Pharmacotherapy of arteriosclerosis and its complications: effect of ACE inhibitor and HMG-CoA reductase inhibitors. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1997, 127, 636–649.
22. Waeber B., Greminger P., Riesen W., Darioli R., Simeon-Dubach D., Wunderlin R. Combined treatment with captopril, hydrochlorothiazide and pravastatin in dyslipidemic hypertensive patients. *Blood Press.* 1995, 4, 358–362.
23. Borghi C., Prandin M.G., Costa F.V., Bacchelli S. i wsp. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J. Cardiol. Pharmacol.* 2000, 35 (4), 549–555.