

Κλινική Έρευνα

Η Επίδραση της Αντιυπερτασικής Αγωγής με Αναστολείς των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II στα Λιπίδια των Υπερτασικών Ασθενών

ΣΤΕΛΛΑ-ΜΑΡΙΑ Γ. ΚΥΒΕΛΟΥ, ΓΡΗΓΟΡΗΣ Π. ΒΥΣΣΟΥΛΗΣ, ΕΥΑ Α. ΚΑΡΠΑΝΟΥ,
ΔΙΟΝΥΣΗΣ Ν. ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ Ι. ΖΕΡΒΟΥΔΑΚΗ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ Γ. ΠΙΕΤΡΗ,
ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ Ι. ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Μονάδα Υπέρτασης, Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γπποκράτειο ΓΝΑ

Λέξεις ευρετηρίου:
Αναστολείς των
υποδοχέων της
αγγειοτενσίνης II,
λιπίδια,
μεταβολικές
επιδράσεις,
υπέρταση.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
10 Μαΐου 2005·
Ημερ. αποδοχής:
11 Οκτωβρίου 2005

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Στέλλα-Μαρία
Κυβέλου


Βασιλλίσης Σοφίας
108, Αθήνα
e-mail:
kyvelou113@yahoo.gr

Εισαγωγή: Η δυσλιπιδαιμία συνδέεται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και η αντιμετώπισή της είναι αναμφισβήτητα επιβεβλημένη, ιδιαίτερα στους υπερτασικούς ασθενείς. Υπάρχουν ενδείξεις πως οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ΑΥΑ) έχουν ευεργετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ πέρα από την ιδιότητά τους να μειώνουν την αρτηριακή πίεση (ΑΠ). Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε ώστε να εκτιμηθεί το επίπεδο ρύθμισης της ΑΠ και το λιπιδαιμικό προφίλ υπερτασικών ασθενών μετά από 6 μήνες θεραπεία με ΑΥΑ.

Μέθοδος: Μελετήθηκαν 2438 συνεχόμενοι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία, με ανεπίπλεκη ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση (μέση ΑΠ 167/100mmHg). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη εργαστηριακό και υπερηχογραφικό έλεγχο προ της έναρξης θεραπείας, ο οποίος επαναλήφθηκε 6 μήνες μετά από μονοθεραπεία με ΑΥΑ.

Αποτελέσματα: Η θεραπεία με ΑΥΑ μείωσε σε σημαντικό βαθμό ($p < 0,001$) τα επίπεδα ΑΠ. Εκτιμώντας τις αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ, παρατηρήθηκε σημαντική ($p < 0,001$) μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (ΟΧ) (από 220 ± 39 σε 216 ± 36 mg/dL), της LDL-χοληστερόλης (από 146 ± 35 σε 141 ± 33 mg/dL), του λόγου ΟΧ/HDL (από $4,80 \pm 1,35$ σε $4,64 \pm 1,25$), της απολιποπρωτεΐνης Β (ΑpoB) (από 129 ± 32 σε 124 ± 28 mg/dL) και των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (ΤΓΛ) (από 130 ± 63 σε 128 ± 61 mg/dL, $p = .015$) ενώ τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης Α1 (ΑpoA1) και της λιποπρωτεΐνης Lp(a) δεν επηρεάστηκαν σημαντικά (από 149 ± 23 σε 149 ± 22 και $24,9 \pm 26,3$ σε $24,7 \pm 26,4$ mg/dL, αντίστοιχα, $p = NS$). Επιπλέον τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης αυξήθηκαν (από $48,2 \pm 12,2$ σε $48,8 \pm 11,9$ mg/dL, $p < .0001$). Ανάλογα με τον θεραπευτικό παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε ασθενή παρατηρήθηκε και διαφορετική επίδραση στα επίπεδα λιπιδίων.

Συμπεράσματα: Φαίνεται πως η αντιυπερτασική θεραπεία με ΑΥΑ επάγει μοναδικές ευεργετικές δράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων πέρα από την ιδιότητα να μειώνει τα επίπεδα της ΑΠ.

 ύο από τους βασικότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, συχνά συνυπάρχουν. Παρατηρείται αυξημένη επίπτωση (5-25%) χαμηλών επιπέδων της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (high density lipoprotein,

HDL) και ακόμη μεγαλύτερη επίπτωση υψηλών ΤΓΛ σε υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς.¹ Υψηλά επίπεδα ΟΧ αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου όταν συνυπάρχει και αρτηριακή υπέρταση. Πιο συγκεκριμένα ένα μεγάλο ποσοστό του καρ-

διαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν οι υπερτασικοί ασθενείς μπορεί να αποδοθεί στη δυσλιπιδαιμία. Κατά συνέπεια ο υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος που παρατηρείται όταν αυτές οι δύο καταστάσεις συνυπάρχουν καθιστά σαφές ότι πρέπει να δοθεί έμφαση στην υγιεινοδιαιτητική και φαρμακευτική αντιμετώπισή τους. Αντίθετα με τις προσδοκίες αναφέρεται ότι μόνο το 32% των υπερτασικών ασθενών καταφέρνουν να βελτιώσουν το λιπιδαιμικό τους προφίλ ενώ το ποσοστό αυτό πέφτει στο 11% για τους ασθενείς στους οποίους παρατηρείται ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ και των επιπέδων των λιπιδίων ταυτόχρονα.²

Οι ασθενείς με την κλασική τριάδα (υπερτριγλυκεριδαίμια, υψηλή LDL και χαμηλή HDL χοληστερόλη) διατρέχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ιδιαίτερα δε αν συνυπάρχει υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης. Η Heart Protection Study (HPS),³ στην οποία περιελήφθησαν 20536 ασθενείς αναφέρει 24% μείωση στον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα μετά από εντατική υπολιπιδαιμική θεραπεία. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση των σχετικού κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 25%.

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα έχουν πρωτογενώς σχεδιαστεί ώστε να επεμβαίνουν στους κυτταρικούς και βιοχημικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων της ΑΠ. Οι ΑΥΑ είναι αποτελεσματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες που δρουν μέσω αναστολής των ΑΤ₁ υποδοχέων της αγγειοτασίνης.⁴ Σε μελέτες που έγιναν τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους, οι ΑΥΑ φαίνεται πως έχουν μικρή αλλά σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων.

Συγκεκριμένα οι ΑΥΑ φαίνεται πως βελτιώνουν την υπερπαραγωγή και τη συσσώρευση των ΤΓΛ στο ήπαρ μέσω μηχανισμών ανεξάρτητων της υποτασικής τους δράσης.⁵ Επιπλέον υπάρχουν προκλινικές μελέτες που δείχνουν πως η τελμισαρτάνη παρουσιάζει ευεργετικές δράσεις στις μεταβολικές παραμέτρους συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων, λόγω της μερικής ενεργοποίησης του peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, (PPAR-gamma).⁶ Σε μια άλλη μελέτη η χορήγηση λοσαρτάνης σε απογόνους γονέων με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, με πρώιμες μεταβολικές διαταραχές, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων ΟΧ και ΤΓΛ.⁷ Επιπρόσθετα σε μία 12-μηνη συγκριτική μελέτη της τελμισαρτάνης με την επροσαρτάνη παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των λιπιδίων του πλάσματος που αποδόθηκε στις φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της τελμισαρτάνης.⁸ Πρόσφατα σε μια μελέτη που έγινε

με 60 υπερτασικούς ασθενείς που έλαβαν για 12 εβδομάδες 80mg βαλσαρτάνης ημερησίως, παρατηρήθηκε μείωση της ΟΧ και της LDL χοληστερόλης όχι όμως και στα επίπεδα της ΑροΒ.⁹ Τέλος σύμφωνα με τις οδηγίες της JNCVII οι ΑΥΑ παρουσιάζουν μικρή δράση στη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων.¹⁰ Φαίνεται πως είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες μελέτες ώστε να προκύψει μια πιο ξεκάθαρη σχέση της δράσης των ΑΥΑ στο μεταβολισμό των λιπιδίων.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η πιθανή ευεργετική δράση των ΑΥΑ στο λιπιδαιμικό προφίλ υπερτασικών ασθενών με μεταβολικές διαταραχές.

Ασθενείς και μέθοδοι

Από ένα σύνολο 22000 ασθενών που επισκέφτηκαν τη Μονάδα Υπέρτασης τα τελευταία 20 έτη, 5000 ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση και χωρίς βλάβη σε όργανα – στόχους, εντάχθηκαν στη μελέτη, αφού προηγουμένως συναίνεσαν εγγράφως. Πλήρης εργαστηριακός και κλινικός έλεγχος έγινε σε όλους τους ασθενείς, ώστε να αποκλειστούν ασθενείς με οξείες ή χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, ενδοκρινικές διαταραχές, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη >1,3mg/dL), καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο (<6 μήνες) οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, στεφανιαία νόσο (ιστορικό σταθερής ή/και ασταθούς στηθάγχης), κοιλιακές αρρυθμίες, φλεβοκομβική βραδυκαρδία (<55 παλμοί/min), φλεβοκομβική ταχυκαρδία (>100 παλμοί/min), οικογενή δυσλιπιδαιμία και σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (ΟΧ>220mg/dL). Ασθενείς σε υπολιπιδαιμική αγωγή, ασθενείς με κακή συμμόρφωση και όσοι παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη χορήγηση της αγωγής δεν περιελήφθησαν στη μελέτη. Η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης βασίστηκε σε αυξημένες μετρήσεις είτε της συστολικής ΑΠ, (ΣΑΠ) (>140mmHg) είτε της διαστολικής ΑΠ, (ΔΑΠ) (>90mmHg) σε 3 συνεχόμενες επισκέψεις στο ιατρείο, απόστασης 1 εβδομάδας. Ακολούθησε μια περίοδος 2 εβδομάδων διακοπής κάθε αντιυπερτασικού φαρμάκου που τυχόν λάμβαναν ήδη οι ασθενείς. Σε κάθε επίσκεψη η ΑΠ μετρήθηκε 3 φορές με μεσοδιαστήματα του 1 λεπτού, με τον ασθενή να κάθεται σε αναπαυτική θέση. Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε υδραργυρικό πιεσόμετρο και περιχειρίδα μεγέθους ανάλογου της περιμέτρου του βραχίονα του ασθενούς.

Στη μελέτη εισήχθησαν 2850 ασθενείς που απάτησαν στη μονοθεραπεία με ΑΥΑ. Ως μονοθερα-

πεία ορίστηκε η θεραπεία με ένα αντιυπερτασικό φάρμακο για 4 εβδομάδες τουλάχιστο. Για να επιτευχθεί η ΑΠ στόχος προστέθηκε στο 30% των ασθενών χαμηλή δόση χλωροθαλιδόνης (12,5 mg ημερησίως). Ασθενείς στους οποίους η ΑΠ δεν ρυθμίστηκε ακόμη και μετά την προσθήκη χλωροθαλιδόνης, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Τελικά η μελέτη περιέλαβε 2438 ασθενείς (μέση ηλικία $58,8 \pm 12,9$ έτη, 1371 άνδρες, 26,8% καπνιστές και 12,5% με σακχαρώδη διαβήτη). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη εργαστηριακό έλεγχο, πριν την έναρξη αγωγής, το οποίο επανέλαβαν μετά από 6 μήνες αντιυπερτασική θεραπεία με ΑΥΑ σε μέγιστη δόση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με καντεσαρτάνη (n=470, 16 mg ημερησίως), επροσαρτάνη (n=208, 600mg ημερησίως), τελμισαρτάνη (n=274, 80mg ημερησίως), λουσαρτάνη (n=577, 50mg ημερησίως), ιμπρεσαρτάνη (n=508, 300mg ημερησίως) και βαλσαρτάνη (n=401, 1600mg ημερησίως). Τα χαρακτηριστικά της κάθε ομάδας ασθενών παρατίθενται στον πίνακα 1. Οι γυναίκες και οι καπνιστές ήταν περίπου το ίδιο ποσοστό για κάθε ομάδα. Οι διαφορές στο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), το λόγο μέση/περιφέρεια και τη Δραστικότητα Ρενίνης Πλάσματος (ΔΡΠ) μεταξύ των έξι ομάδων δεν ήταν σημαντικές.

Τα λιπίδια μετρήθηκαν πριν και μετά από 6 μήνες θεραπεία με ΑΥΑ. Τα δείγματα αίματος πάρθηκαν από τη βραχιόνιο φλέβα μεταξύ 8πμ και 10πμ, με τον ασθενή σε καθιστή θέση και μετά από 12 ώρες νηστείας και αποφυγής κατανάλωσης αλκοόλ. Η μέτρηση των δειγμάτων έγινε στο ίδιο εργαστήριο σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού

Υγείας. Όλες οι βιοχημικές μετρήσεις (ΟΧ πλάσματος, HDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) έγιναν με ενζυμική χρωματογραφία σε αυτόματο αναλυτή Technicon automatic analyser RA-1000 (Dade Behring, Marburg, Germany). Η μέτρηση της οξειδωμένης LDL-χοληστερόλης έγινε με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA (Mercodia AB, Uppsala, Sweden). Η HDL-χοληστερόλη προέκυψε μετά από διαχωρισμό των ApoB λιποπρωτεϊνών με δεξτροζή-χλωριούχο μαγνήσιο. Η μη-HDL-χοληστερόλη υπολογίστηκε βάσει του τύπου ΟΧ - HDL χοληστερόλη. Η λιποπρωτεΐνη α [Lp(a)] μετρήθηκε με ανοσοχημική μέθοδο με latex. Η LDL χοληστερόλη μετρήθηκε με την χρήση του τύπου Friedewald {OX} {HDL-χοληστερόλη} (1/5)(ΤΓΑ). Η μη-HDL-χοληστερόλη προκύπτει από τον τύπο ΟΧ-HDL χοληστερόλη. Η ΔΡΠ μετρήθηκε με ραδιοανοσοϊστοχημία (RIA) της αγγειοτασίνης Ι. Οι αρχικές τιμές των μετρήσεων για κάθε ομάδα παρατίθενται στον πίνακα 2.

Η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση των μετρήσεων πριν και μετά την αγωγή υπολογίστηκαν και οι συγκρίσεις έγιναν με το Student t - test κατά ζεύγη. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο επίπεδο $<0,05$. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του SPSS package for windows version 10,0 (SPSS, Chicago, IL.).

Αποτελέσματα

Ρύθμιση Αρτηριακής Πίεσης

Σε όλους τους ασθενείς μετά από 6 μήνες θεραπεία η

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

	Καντεσαρτάνη	Επροσαρτάνη	Τελμισαρτάνη	Λουσαρτάνη	Ιβεσαρτάνη	Βαλσαρτάνη	Σύνολο
n (A)	470 (233)	208 (106)	274 (165)	577 (328)	508 (306)	401 (223)	2438 (1371)
Ηλικία (έτη)	57.6 ± 12.1	62.2 ± 13.4	60.0 ± 12.5	57.3 ± 12.4	58.0 ± 12.9	59.1 ± 13.2	58.8 ± 12.9
ΔΜΣ (Kg/m ²)	28.3 ± 4.4	28.4 ± 4.2	28.1 ± 4.1	28.6 ± 4.4	28.7 ± 4.1	28.3 ± 4.2	28.4 ± 4.3
Παχυσαρκία (%) †	57.9	58.7	56.6	60.1	63.0	57.6	59.4
Λόγος Μέσης/Περιφέρειας	0.87 ± 0.07	0.86 ± 0.06	0.87 ± 0.06	0.87 ± 0.07	0.88 ± 0.07	0.87 ± 0.07	0.87 ± 0.07
Υψηλός λόγος Μέσης/Περιφέρειας (%) ‡	45.5	40.9	44.5	54.9	51.0	51.4	49.3
Καπνιστές (%)	26.8	19.7	20.4	32.8	28.5	24.2	26.8
IGT (%)	17.4	20.7	22.6	21.0	23.0	19.7	20.7
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	12.8	11.5	10.9	13.5	13.0	11.5	12.5

† Δείκτης Μάζας Σώματος > 27

‡ >0.9 (Ανδρες), >0.8 (Γυναίκες)

ΔΜΣ : Δείκτης Μάζας Σώματος, IGT : Impaired Glycose Tolerance, A: Άνδρες

Πίνακας 2. Λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών της μελέτης προ ενάρξεως θεραπείας.

	Καντεσαρτάνη	Επροσαρτάνη	Τελμισαρτάνη	Λοσαρτάνη	Ιρβεσαρτάνη	Βαλσαρτάνη	Σύνολο
n	470	208	274	577	508	401	2438
OX (mg/dL)	220 ± 40	212 ± 35	217 ± 36	225 ± 41	221 ± 38	218 ± 42	220 ± 39
ΤΓΛ (mg/dL)	132 ± 69	121 ± 48	126 ± 58	132 ± 64	133 ± 62	132 ± 65	130 ± 63
HDL (mg/dL)	48.7 ± 11.8	50.7 ± 12.7	49.0 ± 12.8	47.6 ± 11.8	47.7 ± 12.3	47.4 ± 12.1	48.2 ± 12.2
LDL (mg/dL)	145 ± 35	137 ± 31	143 ± 31	151 ± 37	147 ± 34	144 ± 37	146 ± 35
OX / HDL	4.74 ± 1.35	4.39 ± 1.15	4.67 ± 1.24	4.98 ± 1.44	4.89 ± 1.39	4.83 ± 1.30	4.80 ± 1.35
ApoA1 (mg/dL)	148 ± 23	151 ± 24	148 ± 22	150 ± 24	148 ± 23	149 ± 23	149 ± 23
ApoB (mg/dL)	127 ± 31	118 ± 23	124 ± 26	135 ± 33	129 ± 32	129 ± 33	129 ± 32
Lp(a) (mg/dL)	23.3 ± 25.6	24.2 ± 28.0	24.3 ± 26.7	27.6 ± 27.4	24.5 ± 24.3	24.4 ± 26.6	24.9 ± 26.3

OX : Ολική Χοληστερόλη, ΤΓΛ : Τριγλυκερίδια, HDL : High Density Lipoprotein, LDL : Low Density Lipoprotein, ApoA₁: Απολιποπρωτεΐνη Α₁, ApoB : Απολιποπρωτεΐνη Β, Lp(a) : Λιποπρωτεΐνη α.

ΑΠ ρυθμίστηκε σε φυσιολογικά επίπεδα (από 167,2 ± 13,3 / 100,6 ± 7,8 σε 131,6 ± 8,7/ 81,7 ± 5,5), ενώ παράλληλα αυξήθηκαν τα επίπεδα ΔΡΠ (από 1,39±8,53 σε 3,72±4,68) (Πίνακας 3). Η καντεσαρτάνη ήταν πιο αποτελεσματική στη μείωση της ΣΑΠ (-38,5 ± 13,1, p<.0001), ακολουθούμενη από την βαλσαρτάνη (-37,4 ± 18,4), την ιμρεσαρτάνη (-37,0 ± 11,6), την επροσαρτάνη (-34,7 ± 13,2), την τελμισαρτάνη (-34,3 ± 9,7) και τη λοσαρτάνη (-34,2 ± 9,6). Η ΔΑΠ μειώθηκε περισσότερο με τη βαλσαρτάνη (-20,1 ± 10,2), ακολουθούμενη με την ιμρεσαρτάνη (-19,6 ± 7,1), την καντεσαρτάνη (-19,5 ± 7,7), τη λοσαρτάνη (-19,1 ± 4,8), την τελμισαρτάνη (-18,6 ± 5,1) και τελικά με την επροσαρτάνη (-18,2 ± 7,8).

Αλλαγές τρόπου ζωής

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την ίδια υπολιπιδαιμική δίαιτα, αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στον ΔΜΣ 6 μήνες μετά (p=NS), στην ομάδα της λο-

σαρτάνης (από 28,57±4,38 σε 28,56±4,36), της ιμρεσαρτάνης (από 28,64±4,13 σε 28,57±4,56), της βαλσαρτάνης (από 28,34±4,21 σε 28,3±4,66), της καντεσαρτάνης (από 28,31±4,38 σε 28,28±4,69), της επροσαρτάνης (από 28,36± 4,21 σε 28,35± 4,32) και της τελμισαρτάνης (από 28,11±4,12 σε 28,09±4,11). Επιπλέον δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο ποσοστό των καπνιστών σε καμία ομάδα μετά από 6 μήνες.

Επίπεδα λιπιδίων

Συνολικά, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική (p<.0001) μείωση στα επίπεδα της OX (από 220 ± 39 σε 216 ± 36 mg/dL), της LDL (από 146 ± 35 σε 141 ± 33 mg/dL), του λόγου OX/ HDL-χοληστερόλη (από 4,80 ± 1,35 σε 4,64 ± 1,25) και της ApoB (από 129 ± 32 σε 124 ± 28 mg/dL). Τα επίπεδα των ΤΓΛ μειώθηκαν επίσης (από 130 ± 63 σε 128 ± 61mg/dL, p=.015), ενώ τα επίπεδα της ApoA1 και της Lp(a) δεν επηρεάστηκαν σημαντικά (από 149 ± 23 σε 149

Πίνακας 3. Μεταβολές της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ανάλογα με το εκάστοτε χορηγούμενο σκεύασμα.

	Καντεσαρτάνη	Επροσαρτάνη	Τελμισαρτάνη	Λοσαρτάνη	Ιρβεσαρτάνη	Βαλσαρτάνη	Σύνολο	
n	470	208	274	577	508	401	2438	
ΣΑΠ	Προ Θεραπείας	168.5 ± 13.5	165.8 ± 11.3	166.8 ± 13.2	166.1 ± 13.2	168.9 ± 14.1	166.1 ± 12.7	167.2 ± 13.3
	Μετά Θεραπείας	130.6 ± 9.0	131.7 ± 8.0	132.5 ± 8.4	132.0 ± 9.1	132.1 ± 8.3	130.7 ± 8.6	131.6 ± 8.7
	Δ	-38.5 ± 13.1	-34.7 ± 13.2	-34.3 ± 9.7	-34.2 ± 9.6	-37.0 ± 11.6	-37.4 ± 18.4	-36.2 ± 12.9
ΔΑΠ	Προ Θεραπείας	100.5 ± 8.3	98.07 ± 8.1	100.3 ± 7.5	101.0 ± 7.0	101.4 ± 8.6	100.5 ± 7.4	100.6 ± 7.8
	Μετά Θεραπείας	81.4 ± 5.5	80.9 ± 5.8	81.7 ± 5.6	81.9 ± 5.4	82.0 ± 5.4	81.7 ± 5.4	81.7 ± 5.5
	Δ	-19.5 ± 7.7	-18.2 ± 7.8	-18.6 ± 5.1	-19.1 ± 4.8	-19.6 ± 7.1	-20.1 ± 10.2	-19.3 ± 7.3

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ : Διαστολική Αρτηριακή Πίεση.

± 22 και $24,9 \pm 26,3$ σε $24,7 \pm 26,4$ mg/dL, αντίστοιχα, $p=NS$). Επιπλέον τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης αυξήθηκαν (από $48,2 \pm 12,2$ σε $48,8 \pm 11,9$ mg/dL, $p<.0001$).

Οι μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων ανάλογα με τον φαρμακευτικό παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε φαίνονται στις εικόνες 1 και 2. Τα επίπεδα OX μειώθηκαν περισσότερο στην ομάδα της καντεσαρτάνης (από 220 ± 40 σε 213 ± 37 mg/dL, $p<.0001$) ακολουθούμενη από την ομάδα της βαλσαρτάνης (από 218 ± 42 σε 214 ± 35 mg.dL, $p<.0001$), της ιμπρεσαρτάνης (από 221 ± 38 σε 216 ± 34 mg/dL, $p<.0001$) και της λοσαρτάνης (από 225 ± 41 σε 221 ± 37 mg/dL, $p=.0005$), αλλά όχι στις ομάδες της τελμισαρτάνης και της επροσαρτάνης (από 217 ± 36 σε 216 ± 38 και από 212 ± 35 σε 211 ± 37 mg/dL αντίστοιχα, $p=NS$). Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα της καντεσαρτάνης (από 145 ± 35 σε 139 ± 33 mg/dL, $p<.0001$), της ιμπρεσαρτάνης (από 147 ± 34 σε 141 ± 32 mg/dL, $p<.0001$), της βαλσαρτάνης (από 144 ± 37 σε 140 ± 32 mg/dL, $p<.0001$), της λοσαρτάνης (από 151 ± 37 σε 147 ± 34 mg/dL, $p<.0001$), αλλά και πάλι όχι στις ομάδες της τελμισαρτάνης και της επροσαρτάνης (από 143 ± 31 σε 141 ± 32 και από 137 ± 31 σε 136 ± 32 mg/dL, $p=NS$). Σημαντική μείωση ($p<.0001$) παρατηρήθηκε στα επίπεδα της ApoB στην ομάδα της βαλσαρτάνης (από 129 ± 33 σε 123 ± 27 mg/dL), ακολουθούμενη από την ομάδα της ιμπρεσαρτάνης (από 129 ± 32 σε 123 ± 28 mg/dL), της καντεσαρτάνης (από 127 ± 31 σε 122 ± 28 mg/dL) και της λοσαρτάνης (από 135 ± 33 σε 131 ± 29 mg/dL), ενώ δεν προέκυψαν σημαντικές ($p=NS$) μεταβολές στις ομάδες της τελμισαρτάνης και επροσαρτάνης (από 124 ± 26 σε 122 ± 27 και από 118 ± 28 σε 119 ± 30 mg/dL). Ο λόγος OX/ HDL-χοληστερόλη επηρεάστηκε σημαντικά στην ομάδα της βαλσαρτάνης (από $4,83 \pm 1,30$ σε $4,62 \pm 1,14$, $p<.0001$), της λοσαρτάνης (από $4,98 \pm 1,44$ σε $4,77 \pm 1,28$, $p<.0001$), της ιμπρεσαρτάνης (από $4,89 \pm 1,39$ σε $4,69 \pm 1,25$, $p<.0001$) και της καντεσαρτάνης (από $4,74 \pm 1,35$ σε $4,55 \pm 1,32$, $p<.0001$) αλλά όχι στις ομάδες της τελμισαρτάνης και της επροσαρτάνης (από $4,67 \pm 1,24$ σε $4,66 \pm 1,27$ και από $4,39 \pm 1,15$ σε $4,38 \pm 1,14$, $p=NS$). Τα επίπεδα των ΤΓΛ μειώθηκαν μόνο στις ομάδες της βαλσαρτάνης και λοσαρτάνης (από 132 ± 65 σε 127 ± 57 mg/dL, $p=.02$ και από 132 ± 64 σε 128 ± 54 mg/dL, $p=.04$, αντίστοιχα) και όχι ($p=NS$) στην ομάδα της καντεσαρτάνης (από 132 ± 69 σε 128 ± 67 mg/dL), της ιμπρεσαρτάνης (από 133 ± 62 σε 132 ± 67), της επροσαρτάνης (από

121 ± 48 σε 121 ± 49 mg/dL) και της τελμισαρτάνης (από 126 ± 58 σε 129 ± 63 mg/dL). Τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης αυξήθηκαν σημαντικά στις ομάδες της λοσαρτάνης (από $47,6 \pm 11,8$ σε $48,6 \pm 11,8$ mg/dL, $p=.0009$), της βαλσαρτάνης (από $47,4 \pm 12,1$ σε $48,3 \pm 11,4$ mg/dL, $p=.003$) και της ιμπρεσαρτάνης (από $47,7 \pm 12,3$ σε $48,4 \pm 11,9$ mg/dL, $p=.0,006$) αλλά όχι ($p=NS$) στις ομάδες της καντεσαρτάνης (από $48,7 \pm 11,8$ σε $49,1 \pm 11,7$ mg/dL), της τελμισαρτάνης (από $49,0 \pm 12,8$ σε $48,7 \pm 12,5$ mg/dL) και της επροσαρτάνης (από $50,7 \pm 12,7$ σε $50,6 \pm 13,1$ mg/dL).

Συζήτηση

Η υπέρταση δεν είναι ο μόνος καθοριστικός παράγοντας καρδιαγγειακών βλαβών καθώς η πιθανότητα ένα άτομο να αναπτύξει αθηρωματική αγγειακή νόσο επηρεάζεται σημαντικά και από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία.⁹ Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν δεδομένα που επιβεβαιώνουν την ύπαρξη ισχυρής ανεξάρτητης σχέσης μεταξύ λιπιδαιμικού προφίλ και καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁰ Η θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης σε συνδυασμό με την αλλαγή του τρόπου ζωής και την εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων, αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την επιτυχή αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.¹¹ Αναμφίβολα η αποκατάσταση των μεταβολικών διαταραχών στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση μειώνει το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο που διατρέχουν. Κλινικές μελέτες αναφέρουν πως κάποιοι αντιυπερτασικοί παράγοντες επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων μέσω διαφορετικών μηχανισμών.¹²

Τα βασικά ευρήματα της μελέτης μας είναι τα ακόλουθα. Πρώτον, η χορήγηση των ΑΥΑ ρύθμισε την ΑΠ σε φυσιολογικά επίπεδα, χωρίς την προσθήκη επιπλέον φαρμάκου, στο 70% των ασθενών. Η καντεσαρτάνη ήταν η πλέον αποτελεσματική στη μείωση της ΣΑΠ ($p<0,001$), ενώ η ΔΑΠ ρυθμίστηκε καλύτερα με τη βαλσαρτάνη ($p<0,001$). Το ποσοστό των ασθενών σε κάθε ομάδα που χρειάστηκε την προσθήκη χλωροθαλιδόνης για τη ρύθμιση της ΑΠ δεν διέφερε στις 6 ομάδες. Η δυνατότητα των ΑΥΑ να μειώνουν της ΑΠ είναι αναμφισβήτητη. Στη δική μας μελέτη η χορήγηση των ΑΥΑ έγινε με κριτήριο τα επίπεδα ΔΡΠ των ασθενών τα οποία αυξήθηκαν σημαντικά ($p<0,001$) μετά από 6 μήνες αγωγής. Συνεχώς αυξανόμενα δεδομένα τονίζουν τον ρόλο των ΑΥΑ στη μείωση και άλλων νεότερων παραγόντων κινδύνου, όπως δεικτών φλεγμονής και παραγόντων

αιμόστασης. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στην διεύρυνση των ενδείξεων για τη χορήγηση των ΑΥΑ.¹³

Δεύτερον, εκτιμήθηκε το πλήρες λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών πριν και 6 μήνες μετά από μονοθεραπεία με ΑΥΑ σε μέγιστη δόση. Παρατηρήσαμε θετική επίδραση των ΑΥΑ στους περισσότερους λιπιδαιμικούς δείκτες καθώς και μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων ανάλογα με τον αντιυπερτασικό παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα ΟΧ και LDL-χοληστερόλης μειώθηκαν περισσότερο στην ομάδα της καντεσαρτάνης ($p < 0,001$), ενώ τα επίπεδα της ApoB και του λόγου ΟΧ/HDL μειώθηκαν περισσότερο στην ομάδα της βαλσαρτάνης ($p < 0,001$). Τα επίπεδα των ΤΓΛ παρουσίασαν μείωση μόνο στις ομάδες της βαλσαρτάνης ($p = .02$) και λοσαρτάνης ($p = .04$). Στα επίπεδα των ApoA1 και Lp(a) δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες μεταβολές. Τέλος σημειώθηκε αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης ιδιαίτερα στην ομάδα της λοσαρτάνης ($p = .0009$). Αυτή η παρατηρούμενη βελτίωση στο λιπιδαιμικό προφίλ δεν μπορεί να αποδοθεί σε συγγυτικούς παράγοντες, όπως στη διατροφή, στο σωματικό βάρος ή στο κάπνισμα, παράγοντες που παρέμειναν ίδιοι και στις 6 ομάδες πριν και μετά από 6 μήνες αγωγής με ΑΥΑ. Παρόλο που οι μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων ήταν μικρές, γεγονός που απαιτεί προσεκτική ερμηνεία, τα ευρήματα είναι συμβατά με πιθανή επαγόμενη από τους ΑΥΑ βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.

Είναι πιθανό η ιδιότητα των ΑΥΑ να μειώνουν τα επίπεδα λιπιδίων να οφείλεται σε ποικίλους μηχανισμούς. Υπάρχουν μελέτες¹⁴ στις οποίες αναφέρεται ότι κάποιοι από τους ΑΥΑ ενεργοποιούν τον (PPAR- γ) που συμβάλλει στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων. Μέσω της ενεργοποίησης του (PPAR- γ) μειώνονται τα επίπεδα ΤΓΛ και LDL-χοληστερόλης. Επιπλέον υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν πως υπάρχει αλληλεπίδραση του συστήματος της αγγειοτασίνης και του μεταβολισμού των λιπιδίων. Ειδικότερα, έχει προταθεί ότι η δυσλιπιδαιμία μπορεί να ενεργοποιήσει την επαγόμενη από την αγγειοτασίνη II ενδοθηλιακή βλάβη και την οξειδωση των λιπιδίων μέσω μηχανισμού διαμεσολαβούμενου από τους AT1 υποδοχείς της αγγειοτασίνης.¹⁵ Σε πειραματόζωα με υπερχοληστερολαιμία παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση στον αριθμό των AT1 υποδοχέων,¹⁶ ενώ στους ανθρώπους έχει βρεθεί στενή σχέση ανάμεσα στον αριθμό των AT1 υποδοχέων και της LDL-χοληστερόλης, ενώ η χρήση στατινών που μειώνουν τα επίπεδα της LDL-χολη-

στερόλης σχετίστηκε και με παράλληλη μείωση του αριθμού των AT1 υποδοχέων.¹⁷ Το πλήρες φάσμα των μηχανισμών που μπορεί να εμπλέκονται στην επίδραση των ΑΥΑ στον μεταβολισμό των λιπιδίων χρειάζεται περεταίρω διερεύνηση.

Συμπερασματικά η αντιυπερτασική αγωγή με ΑΥΑ μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όχι μόνο λόγω ομαλοποίησης της ΑΠ, αλλά και μέσω μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων, σε άλλοτε άλλο βαθμό ανάλογα με τον τύπο του ΑΥΑ που χορηγείται.

Περιορισμοί μελέτης

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη μελέτη μας. Πρώτον ο σχεδιασμός της μελέτης δεν μας επιτρέπει να υποστηρίξουμε κάποιο μηχανισμό που να αιτιολογεί το αποτέλεσμα. Ίσως η ενεργοποίηση του PPAR- γ και η αναστολή των AT1 υποδοχέων να αποτελούν δύο πιθανούς μηχανισμούς μέσω των οποίων οι ΑΥΑ ασκούν την ευεργετική τους επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Το γεγονός ότι παράγοντες όπως η Τελμισαρτάνη και η Επροσαρτάνη δεν επηρέασαν τα επίπεδα της HDL, του λόγου ΟΧ/HDL, της ΟΧ και της ApoB δεικνύει πως δεν ασκούν όλοι οι ΑΥΑ ευεργετική δράση στα λιπίδια, πιθανά λόγω διαφορετικών φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων. Δεύτερον, δεν έγινε προσπάθεια σύγκρισης των ΑΥΑ με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες ως προς τη δράση τους στα επίπεδα λιπιδίων υπερτασικών ασθενών. Αυτό πιθανά να αποτελέσει μελλοντικό στόχο για επόμενες μελέτες.

Βιβλιογραφία

1. Kannel WB: Hypertension as a risk factor for cardiac events: epidemiologic results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 27-37.
2. Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ: New National Cholesterol Education Program III Guidelines for Primary Prevention Lipid - Lowering Drug Therapy. *Circulation* 2002; 105: 152-156.
3. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
4. Meredith PA: Angiotensin II receptor antagonists alone and combined with hydrochlorothiazide: potential benefits beyond the antihypertensive effect. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 171-183.
5. Ran J, Hirano T, Adachi M: Angiotensin II type 1 receptor blocker ameliorates overproduction and accumulation of triglyceride in the liver of Zucker fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 2: 227-232.

6. Benson C, Pershadsingh H, Ho C, et al: Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-modulating activity. *Hypertension* 2004; 43:993.
7. Lerch M, Teuscher A, Beissner P: Effects of angiotensin II receptor blockade with losartan on insulin sensitivity, lipid profile, and endothelin in normotensive offspring of hypertensive parents. *J C Pharm* 1998; 31: 576-580.
8. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, et al: Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004; 27: 457-464.
9. Hanefeld M, Abletshauser C: Effect of angiotensin receptor antagonist valsartan on lipid profile and glucose metabolism in patients with hypertension. *J Int Med Res* 2001; 29: 270-279.
10. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-1252.
11. Catena C, Novello M, Lapenna R, et al: New risk factors for atherosclerosis in hypertension: focus on the prothrombotic state and lipoprotein (a). *J Hypertens* 2005; 23: 1617-1631.
12. Kwiterovich PO: The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998; 82: 13-21.
13. American Association of Clinical Endocrinologists: AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of atherogenesis. *Endocr Pract* 2000; 62: 162-213.
14. Prisant LM: Preventing type II diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 406-413.
15. Keidar S, Kaplan M, Hoffman A, et al: Angiotensin II stimulates macrophage-mediated oxidation of low density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1995; 115: 201-215.
16. Nickening G, Jung O, Strehlow K, et al: Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1 receptor expression. *Am J Physiol* 1997; 272: 2701-2707.
17. Nickening G, Baumer AT, Temur Y, et al: Dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100: 2131-2134.