

Wpływ przewlekłego leczenia statyną na podatność tętnic w samoistnym nadciśnieniu tętniczym

Effect of long term statin treatment on arterial compliance in primary hypertension

Małgorzata Kurpesa, Tomasz Rechciński, Ewa Trzos,
Karina Wierzbowska i Maria Krzemińska-Pakuła

II Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Abstract

Background: *The recently published results of large trials indicate that statins reduce cardiovascular mortality in arterial hypertension. The stiffening of large arteries is the classical characteristics of hypertensive patients. An increased stiffness of large arteries can accelerate the cardiovascular complications of hypertension. The beneficial influence on arterial elasticity could be a mechanism through which statins improve the prognosis in hypertensive patients. The aim of the study was to evaluate the effect of 6-month statin therapy on arterial elasticity in essential arterial hypertension.*

Material and methods: *The study population consisted of 52 patients (37 men and 15 women) with primary arterial hypertension and high-normal serum cholesterol level. They were randomised into two groups. In group 1, simvastatin (20 mg/day) and in group 2, placebo was added to the antihypertensive treatment. The pulse wave velocity (PWV) was measured non-invasively (COMPLIOR device) at the beginning of the study and six months from the onset.*

Results: *Blood pressure was similar in both groups at the beginning as well as at the end of the study. In simvastatin group PWV decreased after 6 month therapy from 13.21 ± 1.83 m/s to 9.18 ± 0.59 m/s ($p < 0.01$). In placebo group a nonsignificant tendency towards lowered PWV was observed (12.98 ± 1.61 m/s initially vs. 11.84 ± 1.19 after six months). A small positive correlation was present between the decrease in PWV and the lowering of the LDL cholesterol ($r = 0.31$, $p < 0.05$).*

Conclusions: *A six-month treatment with simvastatin improves the elasticity of large arteries in primary arterial hypertension with high normal cholesterol level. (Folia Cardiol. 2004; 11: 929–937)*
simvastatin, arterial hypertension, pulse wave velocity

Wstęp

Adres do korespondencji: Dr med. Małgorzata Kurpesa
II Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego
Szpital im. W. Biegańskiego
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź
tel./faks (0 42) 653 99 09, e-mail: kurpesa@ptkardio.pl
Nadesłano: 23.08.2004 r. Przyjęto do druku: 20.09.2004 r.

Statyny obniżają stężenie cholesterolu w surowicy, działając na poziomie komórki wątrobowej poprzez blokowanie enzymu reduktazy HMG-CoA. U pacjentów z chorobą wieńcową statyny są obecnie powszechnie stosowane, nie tylko po to, aby znormalizować stężenie cholesterolu, ale przede

wszystkim w celu poprawy rokowania. Na podstawie wyników badań klinicznych można stwierdzić, że statyny zmniejszają śmiertelność u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i podwyższonym, ale również prawidłowym stężeniem cholesterolu w surowicy. Dlatego uważa się, że za poprawę rokowania odpowiadają pozalipidowe mechanizmy działania statyn. Ostatnio opublikowane wyniki dużych badań wykazały redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych również u osób z nadciśnieniem tętniczym leczonych statynami [1, 2]. Mechanizmy, poprzez które leki te poprawiają rokowanie u chorych z tej grupy są jednak nieznanne.

Wiadomo, że zwiększenie sztywności dużych tętnic może przyspieszać rozwój powikłań mózgowych i sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego [3]. Na podatność dużych tętnic wpływa wiele czynników (stan komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej, zawartość w niej kolagenu i elastyny, funkcja śródbłonna, powstawanie blaszek miażdżycowych), które mogą być modyfikowane przez statyny. Wydaje się, że poprawa podatności tętnic mogłaby stanowić wyjaśnienie korzystnego wpływu statyn na rokowanie u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu 6-miesięcznego leczenia statyną na podatność tętnic u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

Material i metody

Badaną populację stanowiło 52 pacjentów (37 mężczyzn i 15 kobiet) w średnim wieku 58 ± 9 lat z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (stopień I lub II wg podziału WHO) rozpoznany co najmniej 2 lata przed włączeniem do badania. Średni czas trwania nadciśnienia wynosił $4,2 \pm 1,8$ roku. Żaden z badanych nie przyjmował dotychczas systematycznie leków obniżających wartości ciśnienia tętniczego. Warunkiem włączenia do badania było stężenie cholesterolu mieszczące się w górnej granicy normy. W czasie badania stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) było niedozwolone. Przyjęto następujące kryteria wykluczające:

- wcześniejsze długotrwałe leczenie statynami lub inhibitorami ACE;
- palenie tytoniu w momencie włączenia lub w okresie poprzedzających 6 miesięcy;
- otyłość (BMI, *body mass index* > 30);
- migotanie przedsionków;
- trudno wyczuwalne tętno nad tętnicą szyjną lub udową.

Na wstępie badania za pomocą sfigmomanome-

tru mierzono wszystkim pacjentom ciśnienie tętnicze. Dokonywano trzech pomiarów w pozycji siedzącej i średnią wartość przyjmowano jako ciśnienie wyjściowe. W ten sam sposób oceniano ciśnienie tętnicze po miesiącu i po 6 miesiącach od rozpoczęcia badania. Stężenie cholesterolu w surowicy oznaczano u wszystkich pacjentów na wstępie badania i po jego zakończeniu.

Leczenie

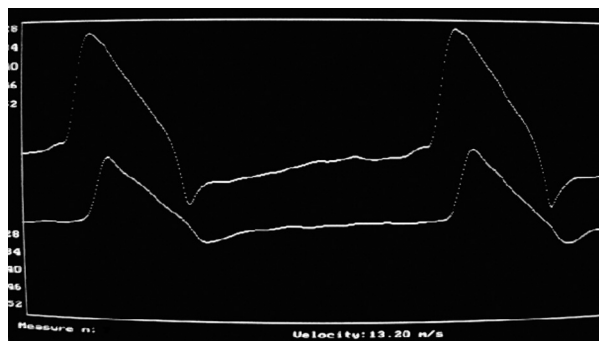
Na wstępie badania pacjentów w sposób losowy podzielono na dwie grupy. W grupie 1 oprócz leków obniżających ciśnienie tętnicze podawano simwastatynę (20 mg/d.), a w grupie 2 — placebo. Leczenie hipotensyjne polegało na zastosowaniu u wszystkich pacjentów w momencie rozpoczęcia badania indapamidu (1,5 mg/d.). Chorzy, u których po miesiącu nadal ciśnienie skurczowe przekraczało 140 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe 90 mm Hg, dodatkowo otrzymali bisoprolol (5 mg/d.).

Pacjentów obserwowano przez 6 miesięcy. Grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych ochotników.

Pomiar prędkości fali tętna (PWV)

Na początku i na końcu badania przeprowadzano nieinwazyjny pomiar prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*), używając komputerowego systemu COMPLIOR®. Badania wykonywano w godzinach porannych u pacjentów pozostających w pozycji leżącej po 5-minutowym odpoczynku. Osoba dokonująca pomiarów nie była poinformowana o stosowanym u danego pacjenta leczeniu. Używano przetworników ciśnieniowych TY-306 (Fukuda), które umieszczano w miejscach najlepiej wyczuwalnego tętna nad tętnicą szyjną i udową, dokonując pomiaru z częstotliwością próbkowania sygnału 500 Hz. W momencie uzyskania na monitorze obrazu o zadowalającej jakości technicznej zatrzymywano rejestrację, co uruchamiało algorytm obliczania. System dokonywał obliczeń PWV, dzieląc odległość między przetwornikami (mierzona na początku badania i wprowadzona do pamięci komputera) przez czas potrzebny fali tętna do przemieszczenia się z tętnicy szyjnej do udowej. Okres ten obliczano na podstawie opóźnienia między początkiem krzywej tętna szyjnego i udowego oraz odległości między przetwornikami. U każdej osoby wartość końcowa PWV stanowiła średnią z sześciu pomiarów. Na rycinie 1 przedstawiono przykład zapisu PWV.

Zastosowaną w niniejszej pracy metodę oceny PWV po raz pierwszy opisali Asmar i wsp. [4]. Autorzy ci wykazali, że pomiary wykonywane aparatem COMPLIOR® charakteryzują się dużą powta-



Rycina 1. Przykład rejestracji prędkości fali tętna. Górna krzywa — fala tętna z tętnicy szyjnej; dolna krzywa — fala tętna z tętnicy udowej. Liczby po lewej stronie przedstawiają wartości wzmacnienia amplitudy każdej z fal

Figure 1. An example of the pulse wave velocity recording

rzalnością pomiędzy niezależnymi badaczami (*interobserver reproducibility* = 0,89) i pomiędzy pomiarami przeprowadzonymi u tego samego pacjenta przez tego samego badacza (*intraobserver reproducibility* = 0,947)

Analiza statystyczna

Wszystkie oceniane w pracy parametry przedstawiono jako wartości średnie \pm odchylenie standardowe. Istotność różnic pomiędzy grupami w zakresie badanych parametrów oceniono, stosując test Kołmogorowa-Smirnowa. Istotność różnic wyników kolejnych badań PWV w każdej z badanych grup obliczono przy użyciu testu dla dwóch zależnych próbek McNemary. Obecność korelacji pomiędzy zmiennymi badano za pomocą testu R Spearmana. Za istotne statystycznie przyjęto wartości $p < 0,05$.

Obliczeń dokonano przy użyciu komputerowego pakietu statystycznego STATISTICA 5,0.

Wyniki

Żaden z pacjentów przed włączeniem do badania nie otrzymywał leków stosowanych w chorobach sercowo-naczyniowych. W wywiadzie nie podawano przebytego zawału serca ani procedur rewaskularyzacji mięśnia sercowego. U osób z badanej grupy nie stwierdzono objawów niewydolności serca. Dwie osoby leczyły się przewlekle z powodu choroby wrzodowej żołądka. U 10 występowała cukrzyca — 7 z nich przyjmowało doustne leki hipoglikemizujące, a 3 pozostawało na diecie cukrzycowej. Wyjściowo w badanej populacji średnie skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło 162 ± 11 mm Hg, rozkurczowe 101 ± 6 mm Hg, zaś średnie stężenie cholesterolu w surowicy 200 ± 18 mg/dl.

Średnia wartość PWV w pierwszym badaniu wyniosła $13,1 \pm 1,7$ m/s, podczas gdy w grupie kontrolnej była ona istotnie niższa ($7,0 \pm 0,6$ ms; $p < 0,01$).

Zgodnie z założeniami badania wszyscy pacjenci otrzymali indapamid (1,5 mg/d.). W wyniku randomizacji 26 chorych (grupa 1) otrzymało simwastatynę (20 mg/d.), a pozostałych 26 osób (grupa 2) placebo. Po miesiącu u 20 pacjentów (9 z grupy 1 i 11 z grupy 2) zastosowano dodatkowo bisoprolol (5 mg/d.). Nie było istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie charakterystyki demograficznej, współistniejących schorzeń ani stosowanego leczenia (tab. 1).

Wyniki pierwszego pomiaru PWV i ciśnienia tętniczego były podobne w obu grupach (tab. 2 i 3). Po 6 miesiącach leczenia w badanej populacji obserwowano obniżenie wartości ciśnienia. W grupie 1 skurczowe ciśnienie tętnicze zmniejszyło się o 19%

Tabela 1. Charakterystyka badanej populacji

Table 1. Characteristics of the study population

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa kontrolna
Liczba	26	26	10
Mężczyźni/kobiety	18/8	19/7	8/2
Wiek (lata)	$60 \pm 7,0$	$59 \pm 8,2$	$47 \pm 6,3$
Cukrzyca	6	4	0
Czas trwania nadciśnienia (lata)	$3,8 \pm 2,1$	$4,1 \pm 1,5$	
Stosowane leki:			
Indapamid	26	26	0
Doustne leki hipoglikemizujące	5	2	0
Bisoprolol	9	11	0
Simwastatyna	26	0	0

Tabela 2. Ciśnienie tętnicze [mm Hg] w badanych grupach**Table 2.** Comparison of blood pressure [mm Hg] between study groups

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa kontrolna
Wyjściowo			
Skurczowe ciśnienie tętnicze	160 ± 11	164 ± 18	121 ± 8
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze	108 ± 8	105 ± 7	63 ± 11
Po 6 miesiącach			
Skurczowe ciśnienie tętnicze	130 ± 16*	135 ± 15*	118 ± 10
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze	81 ± 7*	83 ± 6*	65 ± 15

*p < 0,001 vs. wyjściowo

Tabela 3. Prędkość fali tętna [m/s] w badanych grupach**Table 3.** Comparison of the pulse wave velocity [m/s] measurements between study groups

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa kontrolna
Wyjściowo	13,21 ± 1,83	12,98 ± 1,61	7,07 ± 0,69
Po 6 miesiącach	9,18 ± 0,59 (p < 0,01)	11,84 ± 1,19	7,20 ± 0,49

(vs. 16,7% w grupie 2, NS). Rozkurczowe ciśnienie tętnicze obniżyło się o 25% w grupie 1 i o 21% w grupie 2 (NS). Chociaż między obiema grupami nie było statystycznie istotnych różnic w stopniu redukcji ciśnienia tętniczego, to jednak u osób otrzymujących simwastatynę obserwowano tendencję do bardziej zaznaczonego spadku wartości ciśnienia po 6 miesiącach leczenia. Tendencje te nie osiągnęły istotności statystycznej i na zakończenie badania zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe wartości ciśnienia były w obu grupach nadal podobne (tab. 2).

Wyniki kontrolnego pomiaru PWV po 6 miesiącach przedstawiono w tabeli 3. U osób z grupy 2

nastąpiło nieznaczne zmniejszenie wartości PWV. Natomiast u pacjentów, którzy przez 6 miesięcy otrzymywali simwastatynę, PWV istotnie się obniżyło w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W momencie włączenia do badania stężenie cholesterolu w surowicy było w obu grupach prawidłowe. Po 6 miesiącach jego istotne obniżenie stwierdzono tylko w grupie 1 (tab. 4).

Niewielką, lecz istotną statystycznie dodatnią korelację wykazano pomiędzy zmniejszeniem się PWV a obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL ($r = 0,31$, $p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy obniżeniem PWV a zmia-

Tabela 4. Stężenie lipidów krwi [mg/dl] w badanych grupach**Table 4.** Comparison of the serum lipids level [mg/dl] between study groups

	Grupa 1	Grupa 2	Grupa kontrolna
Wyjściowo			
Cholesterol całkowity	205 ± 16,8	196 ± 18,4	174 ± 14,7
Cholesterol frakcji LDL	98 ± 11,7	96 ± 12,2	87 ± 10,6
Cholesterol frakcji HDL	43 ± 9,4	45 ± 7,5	52 ± 10,1
Triglicerydy	152 ± 11,2	149 ± 16,6	112 ± 23,8
Po 6 miesiącach			
Cholesterol całkowity	165 ± 10,5*	200 ± 17,7	171 ± 10,6
Cholesterol frakcji LDL	85 ± 11,8 [#]	100 ± 11,7	85 ± 14,1
Cholesterol frakcji HDL	47 ± 4,8	41 ± 8,8	54 ± 12,1
Triglicerydy	135 ± 21,8	149 ± 11,4	110 ± 21,4

*p < 0,01, [#]p < 0,05

nami pozostałych frakcji lipidogramu (całkowity cholesterol, cholesterol frakcji HDL, triglicerydy).

Dyskusja

W niniejszej pracy wykazano, że 6-miesięczne leczenie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym simwastatyną dodaną do konwencjonalnej terapii hipotensyjnej istotnie poprawia podatność dużych tętnic.

Niektóre aspekty pracy wymagają przedyskutowania. Należy do nich przede wszystkim zastosowana w pracy metoda oceny właściwości mechanicznych naczyń tętniczych.

Pośrednim wykładnikiem podatności tętnic jest szybkość fali tętna, która wzrasta wraz ze zwiększaniem się sztywności ściany naczynia i można ocenić za pomocą różnych nieinwazyjnych technik diagnostycznych. Jedną z najwcześniej zastosowanych jest tonometria aplanacyjna, wykorzystująca sondę z wbudowanym przetwornikiem tensometrycznym. Rozwój technik ultrasonograficznych umożliwił ich zastosowanie również do oceny PWV. Zasada badania polega na dokonywaniu równoczesnych dopplerowskich pomiarów przepływu w różnych fragmentach drzewa tętniczego. Istnieją również doniesienia na temat użycia do pomiarów PWV rezonansu magnetycznego. Technika ta umożliwia dokładniejszą ocenę, jednak znacznie podnosi koszty badania [5].

W niniejszej pracy do oceny PWV posłużono się aparatem COMPLIOR®. Dzięki prostej technice pomiaru stosowano go w wielu dużych badaniach klinicznych, które potwierdziły wiarygodność wyników otrzymywanych dzięki zastosowaniu tego urządzenia [4, 6, 7]. Ponieważ do rejestracji fali tętna COMPLIOR® używa przetworników wrażliwych na zmiany ciśnienia, warunkiem uzyskania właściwej jakości zapisu jest dobrze wyczuwalne tętno na wybranych do oceny tętnicach. Dlatego do niniejszego badania nie kwalifikowano pacjentów, u których palpacyjna ocena tętna na tętnicy szyjnej lub udowej napotykała na jakiegokolwiek trudności. Algorytm używany przez aparat COMPLIOR® do obliczenia PWV wymaga wprowadzenia odległości pomiędzy badanymi miejscami nad tętnicą szyjną i udową. Aby uniknąć zawyżenia tej odległości, które spowodowałyby zafałszowanie uzyskanej wartości PWV, do badania nie włączano pacjentów z BMI wynoszącym ponad 30.

W wielu pracach wykazano, że sztywność aorty i dużych tętnic wzrasta wraz z wiekiem. Proces ten wiąże się głównie z postępującą degeneracją włókien elastycznych w ścianie naczyń tętniczych [8–10]. W badanej w niniejszej pracy populacji średni wiek pacjentów otrzymujących placebo był

podobny do wieku osób leczonych statyną. Jednak nie można wykluczyć, że istotnie niższe wartości PWV rejestrowane w grupie kontrolnej przynajmniej częściowo wiązały się z młodszym wiekiem tej populacji.

Innym czynnikiem modyfikującym podatność tętnic jest palenie tytoniu. Chociaż wpływowi tego nałogu na właściwości mechaniczne tętnic poświęcono niewiele prac, to wiadomo, że powoduje on zmiany w ścianach naczyń, niekorzystnie modyfikując czynność śródbłonna. Eksperymentalne badanie przeprowadzone przez Brunela i wsp. potwierdziło fakt przyspieszenia przepływu fali tętna pod wpływem palenia tytoniu [11]. Aby wyeliminować ewentualne oddziaływanie tego nałogu na uzyskane wyniki, do badanej w niniejszej pracy grupy nie kwalifikowano osób palących tytoń w okresie 6 miesięcy poprzedzających rekrutację.

Oprócz wieku i palenia tytoniu czynnikiem wpływającym na sztywność tętnic jest podwyższone ciśnienie tętnicze. Wzrost PWV jest bardzo charakterystyczny dla osób z nadciśnieniem tętniczym [12]. Dlatego logiczną konsekwencją obniżenia zbyt wysokiego ciśnienia jest poprawa elastyczności dużych tętnic. W opublikowanych niedawno doniesieniach wykazano, że stopień progresji PWV związanej z wiekiem jest większy u osób z nadciśnieniem niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Natomiast właściwa kontrola ciśnienia niwelowała te różnice [13]. W badanej w niniejszej pracy populacji 6-miesięczne leczenie spowodowało normalizację ciśnienia tętniczego u wszystkich pacjentów. Istotne zmniejszenie PWV wystąpiło jednak tylko w grupie, w której do leczenia hipotensyjnego dodano simwastatynę. Zarówno u chorych otrzymujących statynę, jak i u osób, którym podawano placebo, stosowano podobne leczenie obniżające ciśnienie tętnicze. Wiadomo, że niektóre leki hipotensyjne mogą oddziaływać na podatność tętnic niezależnie od obniżania ciśnienia tętniczego. Wydaje się, że blokery kanałów wapniowych i inhibitory ACE wywierają niezależny korzystny wpływ na właściwości mechaniczne tętnic. Działanie takie jest szczególnie dobrze udokumentowane w przypadku inhibitorów ACE [14, 15]. Aby uniknąć jakiegokolwiek wewnętrznego wpływu strukturalnego lub czynnościowego leku hipotensyjnego na sztywność ściany naczyń, w niniejszym badaniu podstawowym preparatem obniżającym ciśnienie był indapamid. Laurent i wsp. [16] wykazali, że lek ten — poza działaniem hipotensyjnym — nie wywiera wpływu na PWV.

Jako dodatkowy lek obniżający ciśnienie zastosowano u 20 pacjentów bisoprolol, ponieważ wia-

domo, że β -adrenolityki jedynie w nieznacznym stopniu mogą wpływać na ścianę naczyń tętniczych [17]. Należy podkreślić, że leczenie hipotensyjne zastosowane u badanych w niniejszej pracy było zgodne z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi postępowania w nadciśnieniu tętniczym [18]. Wybierając diuretyk i lek β -adrenolityczny, z jednej strony zapewniono pacjentom przyjmowanie leków zalecanych w obowiązujących standardach jako preparaty pierwszego wyboru stosowane w obniżaniu ciśnienia tętniczego, zaś z drugiej strony maksymalnie ograniczono niezależny wpływ terapii przeciwnadciśnieniowej na właściwości mechaniczne ścian tętnic.

W niniejszym badaniu wykazano, że przewlekłe leczenie simwastatyną powoduje znaczącą poprawę podatności tętnic u osób z nadciśnieniem tętniczym. Ostatnio opublikowane wyniki dużych badań klinicznych ujawniły korzyści związane ze stosowaniem statyn u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jednak mechanizmy odpowiedzialne za efekty leczenia statynami w tej populacji pozostają nieznane. Sztynienie ścian tętnic powoduje zwiększenie prędkości fali tętna. Fala odbita powraca wówczas z obwodu do aorty jeszcze w fazie skurczu mięśnia sercowego. Powoduje to wzrost ciśnienia skurczowego, zwiększenie obciążenia lewej komory i zmniejszenie przepływu wieńcowego. Zatem hemodynamiczne następstwa sztywnienia ścian tętnic obejmują przyspieszenie progresji nadciśnienia i rozwoju jego powikłań narządowych, a w konsekwencji pogorszenie rokowania pacjentów. Poprawa podatności tętnic pod wpływem leczenia statynami może stanowić potencjalne wyjaśnienie opisanego wcześniej korzystnego działania tych leków w nadciśnieniu tętniczym.

W niniejszej pracy wykazano, że simwastatyna zmniejsza PWV u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Smilde i wsp. [19] opisali zmniejszenie sztywności tętnicy szyjnej i udowej pod wpływem simwastatyny i atorwastatyny. Wyniki te potwierdzają obserwacje poczynione przez autorów niniejszej pracy. Jednak populację badaną przez Smilde i wsp. stanowili pacjenci z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i z rodzinną hipercholesterolemią.

Wyniki podobne do uzyskanych w niniejszej pracy opublikowali Ferrier i wsp. [20]. Autorzy ci wykazali istotną poprawę podatności dużych tętnic u osób z nadciśnieniem tętniczym leczonych atorwastatyną. Ponadto zaobserwowali oni istotne obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego pod wpływem terapii statynami. Natomiast w populacji opisanej w niniejszej pracy ciśnienie tętnicze u pacjentów otrzymujących simwastatynę po 6 miesiącach leczenia było co prawda nieco niższe niż w grupie przyj-

mującej placebo, lecz różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Należy jednak zauważyć, że Ferrier i wsp. podawali badanym 80 mg atorwastatyny na dobę. Tak dużą dawkę w praktyce klinicznej stosuje się rzadko. Być może stosowanie w niniejszym badaniu większej dawki simwastatyny również wywołałoby bardziej zaznaczony efekt hipotensyjny. Ponieważ jednak w tej pracy nie obserwowano istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego po przyjmowaniu simwastatyny, nie można, w odróżnieniu od badania Ferriera i wsp., tłumaczyć zmniejszenia PWV efektem hipotensyjnym statyny.

Ostatnio pojawiły się doniesienia o korelacji pomiędzy podwyższonym stężeniem cholesterolu w surowicy a wzrostem wartości PWV [21]. W świetle tych obserwacji simwastatyna jako lek obniżający stężenie lipidów mogłaby wpływać na poprawę PWV poprzez zmniejszanie stężenia cholesterolu. Jednak pacjenci badani przez autorów niniejszej pracy nie mieli hipercholesterolemii. Saba i wsp. [22] zbadali podobną do przedstawionej w tej pracy populację i nie potwierdzili dodatkowego wpływu podwyższonego stężenia cholesterolu na sztywność tętnic u osób z nadciśnieniem tętniczym. Również autorzy niniejszej pracy nie znaleźli związku między stężeniem całkowitego cholesterolu, cholesterolu frakcji HDL ani triglicerydów a zmianami podatności tętnic. Jedynie obniżenie frakcji LDL wykazywało niewielką korelację ze zmniejszeniem PWV.

Próba wyjaśnienia wpływu simwastatyny na PWV może być uwzględnienie jej działania na tętnice, niezależnego od działania na lipidy. Wzrost ciśnienia tętniczego prowadzi do remodelingu ściany naczyniowej. W dużych tętnicach obserwuje się pogrubienie błony środkowej, będące wynikiem wzmożonej aktywności proliferacyjnej komórek mięśni gładkich. Większość statyn (w tym również simwastatyna) ma zdolność hamowania proliferacji komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej. Potwierdzono pozalipidowy (plejotropowy) mechanizm tego działania [23]. Wykazano również, że simwastatyna może wywoływać apoptozę komórek mięśni gładkich ściany tętnic [24]. Simwastatyna zapobiega przerostowi błony środkowej ściany dużych naczyń tętniczych, co może stanowić mechanizm tłumaczący poprawę PWV pod wpływem tego leku. W niniejszym badaniu pacjenci otrzymywali statynę przez 6 miesięcy. Czas ten wydaje się wystarczający do ujawnienia korzystnego wpływu leku na strukturę ścian tętnic.

Innym prawdopodobnym wyjaśnieniem poprawy podatności tętnic pod wpływem simwastatyny jest jej działanie na śródbłonek naczyniowy. Wyni-

ki niektórych badań doświadczalnych i klinicznych wskazują na istotną rolę śródbłonna w regulowaniu podatności tętnic [25, 26]. Poprawa funkcji śródbłonna jest jednym z najlepiej udokumentowanych pozalipidowych działań statyn. Wiadomo, że wpływają one na zwiększenie biodostępności tlenu azotu i ograniczenie syntezy endoteliny. Ponadto długotrwałe podawanie statyn redukowało stres oksydacyjny, który przyczynia się do zaburzenia prawidłowej czynności śródbłonna [27–29]. Kliniczne konsekwencje modyfikacji funkcji śródbłonna pojawiają się bardzo szybko, nie można więc wykluczyć, że obserwowana w niniejszym badaniu poprawa PWV po 6-miesięcznej terapii simwastatyną może być przynajmniej częściowo spowodowana korzystnym oddziaływaniem tego leku na śródbłonek.

Najbardziej prawdopodobne wydaje się jednak, że mechanizm wpływu simwastatyny na podatność tętnic ma charakter złożony i działanie na śródbłonek jest wzmocnione strukturalnymi zmianami zachodzącymi w ścianie naczynia pod wpływem przewlekłego leczenia tym preparatem.

Implikacje kliniczne

W nadciśnieniu tętniczym szybkość fali tętna między tętnicą szyjną a udową stanowi niezależny czynnik prognostyczny śmiertelności całkowitej oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych. Współczynnik ryzyka (*odds ratio*) przy zwiększeniu PWV

o 5 m/s wynosi 1,34 dla śmiertelności całkowitej i 1,51 dla śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [3]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez współistniejących innych schorzeń układu krążenia PWV pozwala przewidywać występowanie nowych incydentów sercowo-naczyniowych niezależnie od obecności klasycznych czynników ryzyka [30]. W niniejszej pracy simwastatyna istotnie zmniejszyła PWV u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym stężeniem cholesterolu. Niezależnie od mechanizmu tego działania obniżenie PWV, które odzwierciedla poprawę podatności tętnic, wiąże się z korzystniejszym rokowaniem u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Ponieważ statyny różnią się między sobą nie tylko pod względem siły działania hipolipemizującego, ale przede wszystkim w zakresie efektów pozalipidowych, automatyczna ekstrapolacja otrzymanych w niniejszej pracy wyników leczenia simwastatyną na inne preparaty z tej grupy wydaje się pochopna. Konieczne są dalsze badania mające na celu ocenę wpływu innych statyn na podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym.

Wniosek

Sześciomiesięczna terapia simwastatyną istotnie poprawia podatność dużych tętnic u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym stężeniem cholesterolu.

Streszczenie

Wstęp: Wyniki zakończonych niedawno dużych badań klinicznych wykazały zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących statyny. W przebiegu nadciśnienia tętniczego dochodzi do postępującego sztywnienia ścian dużych tętnic, które przyspiesza powstawanie powikłań sercowych i mózgowych. Korzystny wpływ statyn na podatność tętnic mógłby więc stanowić wytłumaczenie obserwowanej po zastosowaniu tych leków poprawy rokowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Celem pracy była ocena wpływu 6-miesięcznego leczenia simwastatyną na podatność tętnic w samoistnym nadciśnieniu tętniczym.

Materiał i metody: Badana grupa obejmowała 52 pacjentów (37 mężczyzn i 15 kobiet) z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i wartościami stężenia cholesterolu mieszczącymi się w górnej granicy normy. Pacjentów podzielono w sposób losowy na dwie grupy. Do leków obniżających ciśnienie tętnicze w grupie 1 dodano simwastatynę (20 mg/d.), zaś w grupie 2 — placebo. Prędkość fali tętna (PWV) mierzono za pomocą aparatu COMPLIOR na początku i na końcu (po 6 miesiącach leczenia) badania.

Wyniki: Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem wartości ciśnienia tętniczego mierzonych na wstępie badania i po 6 miesiącach. U chorych leczonych simwastatyną wartości PWV obniżyły się po 6-miesięcznej terapii z $13,21 \pm 1,83$ m/s do $9,18 \pm 0,59$ m/s ($p < 0,01$).

Natomiast w grupie otrzymującej placebo zanotowano nieistotną statystycznie tendencję do zmniejszenia PWV ($12,98 \pm 1,61$ m/s na wstępie vs. $11,84 \pm 1,19$ m/s po 6 miesiącach). Wystąpiła niewielka, lecz istotna statystycznie dodatnia korelacja pomiędzy zmniejszeniem wartości PWV a obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy ($r = 0,31$; $p < 0,05$).

Wniosek: *Sześciomiesięczna terapia simwastatyną spowodowała poprawę podatności dużych tętnic u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i granicznym stężeniem cholesterolu.* (Folia Cardiol. 2004; 11: 929–937)

simwastatyna, nadciśnienie tętnicze, podatność tętnic

Piśmiennictwo

1. Papademetriou V., Piller R.B., Ford C.E. i wsp. Characteristics and lipid distribution of a large, high-risk hypertensive population: the lipid-lowering component of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J. Clin. Hypertens.* 2003; 5 (6): 377–384.
2. 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 multivariate randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
3. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–1241.
4. Asmar R., Bentos A., Topouchian J. i wsp. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485–490.
5. Mohiadin R.H., Firmin D.N., Longmore D.B. Age-related changes of human aortic flow wave velocity measured noninvasively by magnetic resonance imaging. *J. Appl. Physiol.* 1993; 74: 492–495.
6. Asmar R., Topouchian J., Pannier B., Benetos A., Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 813–818.
7. Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. i wsp. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454–460.
8. Avolio A.P., Deng F.Q., Li D.Q. i wsp. Effects of aging on arterial distensibility in population with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71: 202–210.
9. Reneman R.S., van Merode T., Hick P., Muyltjens A.M., Hoeks A.P. Age-related changes in carotid artery wall properties in men. *Ultrasound. Med. Biol.* 1986; 64: 1191–1195.
10. Hofman A., Grobbee D.E., de Jong P.T., van den Ouweland F.A. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur. J. Epidemiol.* 1991; 7: 403–422.
11. Brunel P., Girerd X., Laurent S., Pannier B., Safar M. Acute changes in forearm haemodynamics produced by cigarette smoking in healthy normotensive non-smokers are not influenced by propranolol or pindolol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 42: 143–146.
12. Safar M.E., Levy B.I., Laurent S., London G.M. Hypertension and the arterial system: clinical and therapeutic aspects. *J. Hypertension* 1990; 8 (supl. 7): S113–S119.
13. Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J.M. i wsp. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over 6-year period. *Circulation* 2002; 105: 1202–1207.
14. Safar M.E., Laurent S., Bouthier J.A., London G.M. Comparative effects of captopril and izosorbide dinitrate on the arterial wall of hypertensive human brachial arteries. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8: 1257–1261.
15. Asmar R.G., Pannier B., Santoni J.P. i wsp. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 941–950.
16. Laurent S., Lacolley P.M., Cuhe J.L., Safar M.E. Influence of diuretics on brachial artery diameter and distensibility in hypertensive patients. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1990; 4: 685–693.
17. Thybo N.K., Stephens N., Cooper A., Aalkjaer C., Heagerty A.M., Mulvany M.J. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25 (część 18. 1): 474–481.

19. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
20. Smilde T.J., van den Bergmoolenaar F.W., Wollersheim H., van Langen H., Kastelein J.J., Stalenhoef A.F. The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30: 473–480.
21. Ferrier K.E., Muhlemann 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.
22. Maldonado J., Galhano E., Almeida L. i wsp. Pulse wave velocity as initial marker of atherosclerosis. *Rev. Port. Cardiol.* 1994; 13: 845–851.
23. Saba P.S., Roman M.J., Longhini C. i wsp. Carotid intimal-medial thickness and stiffness are not affected by hypercholesterolemia in uncomplicated essential hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 2788–2794.
24. Negegre-Aminou P., van Vliet A.K., van Erck M. i wsp. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors: comparison with other human cell types. *Biochim. Biophys. Acta* 1997; 1345: 259–268.
25. Guijarro C., Blanco-Colio L.M., Ortego M. i wsp. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ. Res.* 1998; 83: 490–500.
26. Safar M., Chamot-Clerc P., Dagher G., Renaud J.F. Pulse pressure, endothelium function, and arterial stiffness in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 38: 1416–1421.
27. Kinlay S., Creager M.A., Fukumoto M. i wsp. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension* 2001; 38: 1049–1053.
28. Wilson S.H., Simari R.D., Best P.J.M. i wsp. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 122–128.
29. Barton M., Kiowski W. The therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease. *Curr. Hypertens. Rep.* 2001; 3: 322–330.
30. Wassman S., Laufs U., Baumer A.T. i wsp. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450–1457.
31. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–15.

