

Χαράλαμπος Ι. Μηλιώνης, Παθολόγος -  
Επιμελητής Β  
Μωυσής Σ. Ελισάφ\*, Καθηγητής Παθολογίας

Τομέας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

## Προσέγγιση του υπέρτασικού ασθενή με επιπροσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου: «Υπέρταση και δυσλιπιδαιμία»

### Εισαγωγή

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση εμφανίζουν συχνά διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων, οι οποίες είναι είτε πρωτοπαθείς είτε δευτεροπαθείς, που οφείλονται στη δυσμενή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ ορισμένων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπέρτασης. Περίπου το 40% των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση που δεν βρίσκονται σε θεραπεία, καθώς και οι ασθενείς με οριακή υπέρταση και οικογενή προδιάθεση για την εμφάνιση υπέρτασης παρουσιάζουν διαταραχές των λιπιδαιμικών παραμέτρων (αύξηση της LDL-χοληστερόλης και μείωση της HDL-χοληστερόλης). Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της ολικής χοληστερόλης στον ορό και των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με υπέρταση έχουν αυξημένο κίνδυνο (high risk) εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και στεφανιαίας θνητότητας, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν σε αυτούς και άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η δυσανεξία στη γλυκόζη, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και το κάπνισμα.

### Β. Διαταραχές των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών στους ασθενείς με υπέρταση: Ατιοπαθογένεια

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα. Έτσι, οι υπέρτασικοί ασθενείς εμφανίζουν ένα ιδιαίτερα αθηρωγόνο λιπιδαιμικό προφίλ με αυξημένες τιμές του αθηρωματικού δείκτη (LDL-χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη >4).

Οι κύριοι μηχανισμοί για την εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με υπέρταση φαίνονται στον πίνακα 1. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός της συνύπαρξης υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας είναι η παρουσία αντίστασης των

#### Πίνακας 1. Μηχανισμοί της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με υπέρταση

- Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και/ή υπερινσουλιναίμια
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες (παχυσαρκία, αλκοολισμός, μείωση της σωματικής δραστηριότητας)
- Ανεπιθύμητες ενέργειες ορισμένων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων
- Άλλοι γενετικοί παράγοντες

περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, η οποία συνοδεύεται από αντισταθμιστική υπερινσουλιναίμια. Η μειωμένη ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό και την αυξημένη ηπατική παραγωγή των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL). Έτσι, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας  
Μωυσής Σ. Ελισάφ  
Καθηγητής Παθολογίας  
Τομέας Παθολογίας  
Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων  
451 10 Ιωάννινα  
Τηλ.: 06510 97509  
Fax: 06510 97010

αύξηση των επιπέδων των VLDL στο πλάσμα, υπερτριγλυκεριδαμία και μείωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης. Επιπρόσθετα, συχνά παρατηρούνται δομικές μεταβολές των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) με επικράτηση των μικρών και πυκνών σωματιδίων των LDL, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηρωματικής νόσου.

Πειραματικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα, που επιβεβαιώθηκαν και από μελέτες ανθρώπινου γονιδιώματος, έδειξαν ότι η συνύπαρξη υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας συσχετίζεται με την κληρονομικότητα κοινών γενετικών παραγόντων. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη σε υπερτασικά ποντίκια βρέθηκε ότι τα γονίδια που ευθύνονται για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης βρίσκονται σε γεινίαση με τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας στα χρωμοσώματα 8, 19 και 20.

Το 1988 οι Williams και συν. χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά τον όρο «οικογενής δυσλιπιδαιμική υπέρταση» για να περιγράψουν ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη πολλών παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με οικογενή υπέρταση. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, τα κριτήρια για τη διάγνωση αυτού του συνδρόμου είναι: α) η εμφάνιση ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ηλικία μικρότερη των 60 ετών σε 2 ή περισσότερα άτομα μιας οικογένειας, β) η παρουσία στα άτομα αυτά μιας ή περισσότερων διαταραχών των λιπιδαιμικών παραμέτρων (αύξηση των τριγλυκεριδίων και μείωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης). Η επίπτωση του συνδρόμου υπολογίζεται σε 1-2% στο γενικό πληθυσμό, σε 12% σε άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση και σε 25% σε άτομα στα οποία η ιδιοπαθής υπέρταση εμφανίζεται σε ηλικία μικρότερη των 60 ετών.

#### Γ. Αντιυπερτασικά φάρμακα και δυσλιπιδαιμία

Η αντιυπερτασική αγωγή έχει ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση της επίπτωσης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και της νεφρικής ανεπάρκειας. Ωστόσο, η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στην επίπτωση της στεφανιαίας νόσου είναι σχετικά μικρή.

Αρκετές θεωρίες έχουν διατυπωθεί για να εξηγήσουν την περιορισμένη αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής αγωγής όσον αφορά τη μείωση των στεφανιαίων συμβαμάτων. Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν αντιυπερτασικά φάρμακα που έχουν δυσμενή επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και λιπιδίων, όπως διουρητικά και β-αποκλειστές. Είναι λοιπόν πολύ πιθανό η ευνοϊκή επίδραση αυτών των φαρμάκων που οφείλεται στη μείωση της ΑΠ, να εξουδετερώνεται, τουλάχιστον έως ένα βαθμό, από τη δυσμενή τους επίδραση στα επίπεδα των μεταβολικών παραμέτρων. Έτσι, σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία συνιστάται η χορήγηση φαρμάκων που δεν επιρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων και τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων με την ελπίδα ότι αυτή η θεραπευτική παρέμβαση θα αυξήσει τα μακροχρόνια οφέλη της αντιυπερτασικής αγωγής.

#### ι. Διουρητικά

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι τα θειαζιδικά διουρη-

τικά έχουν δυσμενή επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών. Πράγματι τα φάρμακα αυτά αυξάνουν τα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης καθώς και των τριγλυκεριδίων και μειώνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Η δυσμενής επίδραση των διουρητικών στα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων, όπως άλλωστε και οι υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων, είναι δόσοεξαρτώμενη. Πράγματι, η χορήγηση μικρών δόσεων (π.χ. 12,5 mg υδροχλωροθειαζιδης ή ισοδύναμων δόσεων των άλλων φαρμάκων της ίδιας ομάδας) προκαλεί μικρή μόνο μεταβολή των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Η επίδραση των θειαζιδικών διουρητικών στο μεταβολισμό των λιπιδίων εξαρτάται επίσης και από το συγκεκριμένο φάρμακο. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση ινδαπαμίδης (2,5 mg/ημέρα) δεν προκαλεί σημαντική αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του πλάσματος. Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν την ουδέτερη επίδραση της ινδαπαμίδης στο λιπιδαιμικό προφίλ. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν προκαλεί σημαντική μεταβολή των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Οι γυναίκες αυτές έχουν υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, τα οποία αυξάνουν τη δραστηριότητα των LDL υποδοχέων και τον καταβολισμό των LDL και έτσι εξουδετερώνουν τη δυσμενή επίδραση των διουρητικών στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών.

Η δυσμενής επίδραση των διουρητικών στα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος δεν φαίνεται να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Πράγματι, η χορήγηση 50mg υδροχλωροθειαζιδης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων που διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (42 μήνες). Μία σχετικά πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο τρόπος ανάλυσης των δεδομένων μπορεί επίσης να επηρεάσει την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των μελετών που επιχειρούν να μελετήσουν τη μακροχρόνια επίδραση των θειαζιδικών διουρητικών στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Πράγματι, όταν η ανάλυση των δεδομένων έγινε λαμβάνοντας υπόψη μόνο τα άτομα που συνέχισαν τη θεραπεία με διουρητικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (actual on therapy experience), η αύξηση των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων μετά τη χορήγηση των θειαζιδικών διουρητικών ήταν εμφανής καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης (5 έτη). Αντίθετα, όταν η ανάλυση των δεδομένων έγινε λαμβάνοντας υπόψη την αρχική συνταγογράφηση ανεξάρτητα από τη συνέχισή της θεραπείας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (intention to treat method), η δυσμενής επίδραση των διουρητικών φαίνεται να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου.

Η μακροχρόνια δυσμενής επίδραση των διουρητικών στα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος επιβεβαιώνεται από μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 474 μελετών στις οποίες συμμετείχαν 65.000 υπερτασικοί ασθενείς. Η μετα-ανάλυση αυτή έδειξε ότι τα διουρητικά αυξάνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης κατά 5mg/dl (95% όρια αξιοπιστίας 3,5 - 7mg/dl). Η αύξηση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη και αφορά κυρίως τα άτομα της μαύρης φυλής. Η μακροχρόνια δυσμενής επίδραση των διουρητικών στο μεταβολισμό των λιπι-

δίων επίσης επιβεβαιώνεται από μελέτες στις οποίες διακόπηκε η χορήγηση αυτών των φαρμάκων. Σε μία μελέτη η διακοπή της χορήγησης της υδροχλωροθειαζίδης (μέση δόση 51mg/ημέρα) ύστερα από θεραπεία 5,2 ετών σε 23 υπερτασικούς ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα μία κατά 7% μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και μία κατά 12% μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Τέλος, ανάλυση των δεδομένων των μεγάλων μελετών (MRFIT και HDFFP) έδειξε ότι τα άτομα που έπαιρναν θειαζιδικά διουρητικά για 5-6 έτη δεν εμφάνισαν εκείνη τη μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης η οποία οφείλεται στη διαιτητική παρέμβαση. Δηλαδή με άλλα λόγια η θεραπεία με διουρητικά μπορεί να ελαττώσει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της υπολιπιδαιμικής δίαιτας όσον αφορά τη μείωση των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων.

Οι μηχανισμοί της δυσμενούς επίδρασης των διουρητικών στο μεταβολισμό των λιπιδίων δεν είναι ξεκαθαρισμένοι. Τα φάρμακα αυτά, ιδιαίτερα όταν χορηγηθούν σε υψηλές δόσεις, αυξάνουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και τα επίπεδα των κατεχολαμινών του πλάσματος. Η αύξηση αυτής της δραστηριότητας του ΣΝΣ διεγείρει τη λιπόλυση και την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό. Τα λιπαρά οξέα στα ηπατοκύτταρα αποτελούν υπόστρωμα για τη σύνθεση τριγλυκεριδίων και στη συνέχεια για την ηπατική παραγωγή και έκκριση των VLDL, οι οποίες στην κυκλοφορία μετατρέπονται σε LDL. Επιπρόσθετα, τα φάρμακα αυτά μειώνουν την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και η επακολουθούσα υπερινσουλιναίμια επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών με αποτέλεσμα αύξηση των τριγλυκεριδίων και των VLDL και μείωση των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) και της HDL χοληστερόλης. Οι VLDL μετατρέπονται γρήγορα στην κυκλοφορία σε LDL, εφόσον η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης είναι φυσιολογική.

Ένας περιορισμένος αριθμός μελετών έδειξε ότι η φουροσεμίδα αυξάνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και μειώνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Ωστόσο, η οξεία χορήγηση φουροσεμίδης προκαλεί σημαντικού βαθμού αιμοσυμπύκνωση διάρκειας ολίγων ωρών. Η μείωση αυτή του ενδαγγειακού όγκου επίσης επηρεάζει τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Πράγματι, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η οξεία χορήγηση φουροσεμίδης είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του ενδαγγειακού όγκου και παράλληλα αύξηση των τιμών των λιπιδίων του πλάσματος, η οποία συσχετιζόταν με τη μείωση του ενδαγγειακού όγκου. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι οι τιμές των λιπιδαιμικών παραμέτρων σε ασθενείς που παίρνουν φουροσεμίδα πρέπει να προσδιορίζονται είτε πριν τη χορήγηση της φουροσεμίδης είτε τουλάχιστον 8 ώρες μετά τη χορήγησή της, έτσι ώστε να εξουδετερωθεί η επίδραση του φαρμάκου στο ισοζύγιο του όγκου.

Υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα για την επίδραση των καλιοσυντηρητικών διουρητικών στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Στις περισσότερες μελέτες δεν παρατηρείται σημαντική μεταβολή των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων μετά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

## ii. β-αποκλειστές

Οι β-αποκλειστές αποτελούν φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Επιπρόσθετα, τα φάρμακα αυτά έχουν καρδιοπροστατευτικές δράσεις ιδιαίτερα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Πράγματι, η χορήγηση αυτών των φαρμάκων σε μετεμφραγματικούς ασθενείς έχει ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Ωστόσο, οι β-αποκλειστές έχουν δυσμενή επίδραση στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και αυξάνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ενώ ταυτόχρονα μειώνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Η δυσμενής επίδραση των β-αποκλειστών στο λιπιδαιμικό προφίλ διατηρείται κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας. Η μεγαλύτερη αύξηση των τριγλυκεριδίων και η μεγαλύτερη μείωση της HDL χοληστερόλης παρατηρείται μετά τη χορήγηση των μη καρδιοεκλεκτικών β-αποκλειστών (π.χ. της προπρανολόλης). Οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές (ατενολόλη, μετοπρολόλη, βηταξολόλη) προκαλούν μικρότερες μεταβολές των τιμών των λιπιδαιμικών παραμέτρων σε σύγκριση με την προπρανολόλη. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν τα αποτελέσματα μιας σχετικά πρόσφατης μελέτης, η οποία έδειξε ότι η χορήγηση βισοπρολόλης, που θεωρείται ο πιο καρδιοεκλεκτικός β-αποκλειστής, δεν προκάλεσε σχεδόν καμία μεταβολή των τιμών των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης. Αντίθετα η χορήγηση τόσο της ατενολόλης όσο κυρίως της προπρανολόλης είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση των τριγλυκεριδίων και μείωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης.

Οι β-αποκλειστές που έχουν ενδογενή συμπαθομιμητική δράση (π.χ. η πινδολόλη) δεν επηρεάζουν σημαντικά τα επίπεδα των λιπιδίων. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η πινδολόλη αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Η αύξηση αυτή μπορεί να συσχετίζεται με την αύξηση της HDL χοληστερόλης που παρατηρείται μετά τη χορήγηση φαρμάκων, όπως η τερβουταλίνη, που διεγείρουν τους β-υποδοχείς. Τέλος, η σελιπρολόλη, η οποία είναι ένας καρδιοεκλεκτικός β-αποκλειστής με ενδογενή συμπαθομιμητική δράση που ταυτόχρονα διεγείρει του  $\beta_2$  υποδοχείς και αποκλείει τους μετασυναπτικούς  $\alpha_2$  υποδοχείς, έχει ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση αυτού του φαρμάκου, που αξίζει να σημειωθεί ότι είναι ένα ήπιο αντιυπερτασικό φάρμακο, μειώνει τα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης καθώς και των τριγλυκεριδίων και αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η καρβεντιλόλη, η οποία είναι ένας μη καρδιοεκλεκτικός β-αποκλειστής που ταυτόχρονα εκλεκτικά αποκλείει τους  $\alpha_1$  υποδοχείς. Επιπρόσθετα, η καρβεντιλόλη έχει ισχυρές αντιοξειδωτικές δράσεις και εμποδίζει την οξειδωση των λιπιδίων. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η καρβεντιλόλη σε αντίθεση με την ατενολόλη βελτιώνει τις παραμέτρους του μεταβολισμού των υδατανθράκων και λιπιδίων σε διαβητικούς ασθενείς.

Η δυσμενής επίδραση των β-αποκλειστών στο μεταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών μπορεί να επηρεάζει τη διανομή των υποκλασμάτων των LDL. Πράγματι, οι Superko και συν έδει-

ξαν ότι ασθενείς που έπαιρναν β-αποκλειστές (καρδιοεκλεκτικούς και μη καρδιοεκλεκτικούς) είχαν αυξημένες συγκεντρώσεις των αθηρωγόνων μικρών πυκνών LDL, σε σύγκριση με άτομα που δεν έπαιρναν β-αποκλειστές.

Η δυσμενής επίδραση των β-αποκλειστών στο μεταβολισμό των λιπιδίων μπορεί να οφείλεται στον αποκλεισμό των β-υποδοχέων που συνοδεύεται από αντιρροπιστική αύξηση του α-αδρενεργικού τόνου. Η αύξηση αυτή μειώνει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών με επακόλουθο αύξηση των τριγλυκεριδίων και μείωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης. Κινητικές μελέτες του μεταβολισμού των λιπιδίων έδειξαν ότι ασθενείς που έπαιρναν β-αποκλειστές είχαν μειωμένη ικανότητα καταβολισμού ενός φορτίου λίπους σε σύγκριση με άτομα που δεν έπαιρναν β-αποκλειστές. Παράλληλα οι β-αποκλειστές μειώνουν την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα τη περαιτέρω μείωση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης αλλά και την αύξηση της ηπατικής παραγωγής πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών (VLDL). Η πινδολόλη αυξάνει τη δραστηριότητα της λεκιθινο-χολεστερο-ακυλ τρανσφεράσης και έτσι αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης.

Η ακριβής σημασία της δυσμενούς επίδρασης των β-αποκλειστών στο μεταβολισμό των λιπιδίων δεν είναι ξεκαθαρισμένη. Η αύξηση των τριγλυκεριδίων δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων, ιδιαίτερα σε άτομα που αναμένεται να ωφεληθούν από τη θεραπεία. Ωστόσο, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση β-αποκλειστών σε ασθενείς με υποκείμενη γενετική ή επίκτητη υπερτριγλυκεριδαιμία, διότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης βριαίρας υπερτριγλυκεριδαιμίας με αποτέλεσμα οξεία παγκρεατίτιδα.

### iii. α-αποκλειστές

Οι α-αποκλειστές αποτελούν τη μοναδική κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων που ασκούν ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Πράγματι, πολλές μελέτες έδειξαν ότι οι α-αποκλειστές (πραζοσίνη, δοξαζοσίνη, τεραζοσίνη) μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και αυξάνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Τα φάρμακα αυτά αυξάνουν τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και επομένως τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Η επιτάχυνση του καταβολισμού αυτών των λιποπρωτεϊνών μπορεί να εξηγήσει τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης που παρατηρείται μετά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων. Η μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης πιθανά οφείλεται σε επιτάχυνση του καταβολισμού των LDL. Πράγματι, υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι η δοξαζοσίνη αυξάνει τη δραστηριότητα των LDL υποδοχέων και τον καταβολισμό των LDL. Επιπρόσθετα, οι α-αποκλειστές έχουν ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η δοξαζοσίνη αυξάνει την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και μειώνει τα επίπεδα των ολικών και VLDL τριγλυκεριδίων. Η μείωση αυ-

τή συσχετιζόταν με την αύξηση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και την αύξηση της ικανότητας καταβολισμού ενός φορτίου λίπους. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές όλων αυτών των μεταβολικών παραμέτρων μετά τη χορήγηση εναλαπρίλης.

### iv. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστές $Ca^{++}$

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και οι ανταγωνιστές  $Ca^{++}$  δεν επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Ωστόσο, η χορήγηση λοσαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική κατά 9% μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης σε ασθενείς με διαστολική υπέρταση και νεφρωσικό σύνδρομο. Η ευνοϊκή αυτή επίδραση του φαρμάκου πιθανά οφείλεται στη μείωση της πρωτεϊνουρίας που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση της λοσαρτάνης.

Πρέπει να αναφερθεί ότι η αγγειοτενσίνη II δραματίζει σημαντικό ρόλο στην οξειδωση των LDL. Μελέτες έδειξαν ότι οι LDL των υπερτασικών ασθενών έχουν αυξημένη ευαισθησία στην οξειδωση σε σύγκριση με LDL νορματασικών ασθενών. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, πιθανά μειώνοντας τη σύνθεση της αγγειοτενσίνης II, μειώνουν την ευαισθησία στην οξειδωση των LDL των υπερτασικών ασθενών. Επιπρόσθετα, η αγγειοτενσίνη II διεγείρει τη βιοσύνθεση χοληστερόλης σε μακροφάγα και επομένως αυξάνει τη συσσώρευση χοληστερόλης στα μακροφάγα και τη σύνθεση αφρωδών κυττάρων. Η δράση αυτή της αγγειοτενσίνης II συσχετίζεται με τον AT1 υποδοχέα της και μπορεί να εξουδετερωθεί με τη χορήγηση λοσαρτάνης. Τέλος, η αγγειοτενσίνη II διαμέσου του AT1 υποδοχέα επάγει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η υπερχοληστερολαιμία αυξάνει τη δραστηριότητα των AT1 υποδοχέων με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Η χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (Bay-10-6734) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου και τη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου σε υπερχοληστερολαιμικά κουνέλια.

### v. Κεντρικώς δρώντα φάρμακα

Τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα επίσης δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Πολύ πρόσφατα μελετήσαμε την επίδραση της μοξονιδίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση. Η μελέτη μας έδειξε ότι το φάρμακο όχι μόνο δεν επηρεάζει τα επίπεδα των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών αλλά και τη διανομή των υποκλασμάτων των LDL και την ευαισθησία αυτών των υποκλασμάτων στην οξειδωση.

### Δ. Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με υπέρταση και δυσλιπιδαιμία

Η σύγχρονη αντίληψη για την αντιμετώπιση ασθενών με υπέρταση και δυσλιπιδαιμία υποστηρίζει την επιθετική αντιμετώπιση και των δύο καταστάσεων (πίνακας 2).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα παρεμβατικών με-

λετών πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν στατίνες, το κλινικό όφελος από τη χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής φαίνεται ότι είναι το ίδιο σημαντικό τόσο στα νορμοτασικά άτομα όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς. Έτσι, υπολιπιδαιμική θεραπεία πρέπει να συστήνεται

**Πίνακας 2.** Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με δυσλιπιδαιμία και υπέρταση

- Θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας
- Θεραπεία της υπέρτασης
- Τροποποίηση όλων των άλλων παράγοντα κινδύνου

σε κάθε ασθενή με υπέρταση και υπερλιπιδαιμία, καθώς και σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου (high risk, βλ. Εισαγωγή) για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου.

Πριν από κάθε θεραπευτική παρέμβαση πρέπει να γίνεται εκτίμηση του συνολικού κινδύνου (global risk factor assessment) και να προσδιορίζονται οι λιπιδαιμικές παράμετροι, καθώς και τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα. Επιπρόσθετα, πρέπει να δίνονται οι απαραίτητες οδηγίες/συμβουλές σχετικά με την αλλαγή τρόπου ζωής και την τροποποίηση των άλλων παραγόντων κινδύνου που συχνά συνυπάρχουν. Συγκεκριμένα, συνιστάται μείωση του σωματικού βάρους, μείωση της κατανάλωσης κορεσμένων ζωικών λιπών, χοληστερόλης και άλατος, περιορισμός της κατανάλωσης οινοπνεύματος, καθώς και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας με την εφαρμογή ενός τακτικού προγράμματος αερόβιας άσκησης (π.χ. βόδισμα, ελαφρό τρέξιμο, κολύμβηση).

**i. Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες**

Σε ασθενείς με υπέρταση και δυσλιπιδαιμία έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία διάφοροι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες. Στην κλινική πράξη, τα φάρμακα πρώτης εκλογής σε ασθενείς που έχουν αυξημένα επίπεδα ολικής και LDL-χοληστερόλης είναι οι στατίνες. Αντίθετα, σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαμία προτιμάται η χορήγηση φιβρατών.

Ωστόσο, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων σε υπερτασικούς ασθενείς:

- Η χολεστυραμίνη μειώνει την απορρόφηση των διουρητικών και της προπρανολόλης και μπορεί να επιτείνει τη δυσκολιότητα που προκαλούν οι ανταγωνιστές των διαύλων του ασβεστίου.

- Το νικοτινικό οξύ μπορεί να επιτείνει την υπεργλυκαιμική δράση των διουρητικών.

- Οι φιβράτες αυξάνουν τον κίνδυνο ραβδομυόλυσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Επιπρόσθετα, η χορήγηση στατινών σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασικά φάρμακα που αναστέλλουν το κυτόχρωμα CYP 3A4, όπως η μιμπεφραδύλη, η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των στατινών στο πλάσμα και δυνητικά την αύξηση της επίπτωσης ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. μυοπάθειας).

ii. Επίδραση της μείωσης της χοληστερόλης στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

Σημαντικός αριθμός μελετών που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα έδειξε ότι η μείωση των συγκεντρώσεων της χοληστερόλης (είτε με την εφαρμογή υγιεινοδια-

τητικών μέτρων είτε παρεμβατικά με τη χορήγηση φαρμάκων) έχει ως αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι μείωση της χοληστερόλης στο πλάσμα κατά 25-80 mg/dl οδηγεί σε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά 1.3-6mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) κατά 0,7-3,5 mmHg.

Σχετικά πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα δύο μελετών που εκτίμησαν την επίδραση της χορήγησης στατινών στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Συγκεκριμένα, 30 υπερχοληστερολαιμικοί υπερτασικοί ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να πάρουν αγωγή με εναλαπρίλη ή συμβαστατίνη για 14 εβδομάδες συνδυασμό των δύο φαρμάκων για 14 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, η μονοθεραπεία με συμβαστατίνη οδήγησε σε μικρή, αλλά σημαντική, μείωση της ΔΑΠ (-5% vs. -10% μετά τη χορήγηση εναλαπρίλης). Επίσης, σε μια διπλή-τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, η χορήγηση πραβαστατίνης (20-40 mg/ημέρα) σε 25 ασθενείς με μέτρια υπερχοληστερολαιμία και υπέρταση χωρίς αγωγή είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της ολικής και της LDL-χοληστερόλης (-40mg/dl,  $p < 0.001$ ), καθώς και τη μείωση τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ (-8mmHg και -5mmHg, αντίστοιχα;  $p < 0.001$ ).

**Ε. Συμπεράσματα - Σχόλια**

Υπάρχουν σήμερα επαρκή δεδομένα που δείχνουν ότι η επιτυχής αντιμετώπιση τόσο της αρτηριακής υπέρτασης όσο και της δυσλιπιδαιμίας συσχετίζεται με σημαντικό κλινικό όφελος (που εκφράζεται με τη μείωση της στεφανιαίας, αλλά και της ολικής θνητότητας). Η εκτίμηση του συνολικού κινδύνου (global risk factor assessment) και η προσήλωση σε συγκεκριμένους θεραπευτικούς στόχους (treat to target) σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες συνιστούν τις θεμελιώδεις αρχές μιας εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης και αντιμετώπισης.

Στην κλινική πράξη ορισμένα σημεία χρειάζονται ιδιαίτερη έμφαση:

- Οι ασθενείς που βρίσκονται σε υπολιπιδαιμική αγωγή ωφελούνται από τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής, ανεξάρτητα από το είδος του αντιυπερτασικού φαρμάκου.

- Σε ασθενείς με οριακές τιμές λιπιδαιμικών παραμέτρων είναι προτιμότερη η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων που δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων.

- Τα διουρητικά και οι β-αποκλειστές πρέπει να χορηγούνται όταν υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις για τη χρήση τους: οι β-αποκλειστές έχουν ένδειξη σε μετεμφραγματικούς ασθενείς και τα διουρητικά σε ασθενείς με νατριοευαίσθητη υπέρταση.

- Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου που βρίσκονται σε αγωγή με β-αποκλειστές ή/και διουρητικά συνιστάται ο τακτικός προσδιορισμός των λιπιδαιμικών παραμέτρων.

- Η εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και η αλλαγή του τρόπου ζωής (διακοπή του καπνίσματος, μείωση του σωματικού βάρους, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας) κατέχουν σημαντική θέση στην προσπάθεια μείωσης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι η διαιτητική

παρέμβαση αμβλύνει ή/και μειώνει την υπερλιπιδαιμική δράση των διουρητικών.

#### Βιβλιογραφία

1. Ames RP, Hill P. Antihypertensive therapy and the risk of coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 4 1982; (suppl 2) 206-212.
2. Ames RP. The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. 1. Diuretics. *Drugs* 1986; 32: 260-278.
3. Andersson PR, Lithell H. Metabolic effects of doxazosin and enalapril in hypertriglyceridemic, hypertensive men. Relationship to changes in skeletal muscle blood flow. *AJH* 1996; 9: 323-333.
4. Anonymous. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213: 1143-1152.
5. Anonymous. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I.Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA* 1979; 242: 2562-2571.
6. Anonymous. Multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes and mortality results. Multiple risk factor intervention trial research group. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
7. Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med* 1992; 37: 249-273.
8. Collins R et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
9. Day JL, Metcalfe J, Simpson CN. Adrenergic mechanisms in control of plasma lipid concentrations. *Br Med J* 1982; 284: 1145-1152.
10. Derfler K, Hayde M, Heinz G, et al. Decreased posttherapin lipolytic activity in renal transplant recipients with cyclosporin. *A Kidney Int* 1988; 318: 47-48.
11. Elisaf M, Pertis C, Bairactari E, et al. The effect of moxonidine on plasma lipid profile and on LDL subclass distribution. *J Hum Hyperten* 1999; 13: 781-785.
12. Elliott WJ. Glucose and cholesterol elevations during thiazide therapy: Intention -to treat- versus actual on-therapy experience. *Am J Med* 1995; 99: 261-269.
13. Falch DK, Schreiner a. The effect of spironolactone on lipid, glucose and uric acid levels in blood during long-term administration to hypertensives. *Acta Med Scand* 1983; 213: 27-30.
14. Ferrara LA, Marotta T, Rubba P, et al. Effects of alpha-adrenergic and beta-adrenergic receptor blockade on lipid metabolism. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 2A): 104-108.
15. Ferrari P, Rosman J, Weidmann P. Antihypertensive agents, serum lipoproteins and glucose metabolism. *Am J Cardiol* 1991; 67: 26-35.
16. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al.  $\beta$ -blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 534-539.
17. Gansevoort RT, Zeeuw D, Shahinfar S, et al. Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens* 1994; 12: 37-42.
18. Giuglione D, Acampora R, Merfella R, Rosa N, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955-959.
19. Goldman AI, Steele BW, Schnaper HW, et al. Serum lipoprotein levels during chlorthalidone therapy: A Veterans administration-National Heart, Lung, and Blood Institute cooperative study on antihypertensive therapy. Mild hypertension. *JAMA* 1980; 244: 1691-1695.
20. Grimm RH Jr, Leon AS, Hunninghake DB, et al. Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients: A double-blind controlled trial. *Ann Intern Med* 1981; 94: 7-11.
21. Grimm RH, Jr, Flack JM, Grandits GA, et al. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1549-1556.
22. Harvengt C, Heller FR, Martial P, et al. Short-term effects of beta blockers atenolol, nadolol, pindolol, and propranolol on lipoprotein metabolism in normolipidemic subjects. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 475-480.
23. Herramann JM, Mayer EO. A long term study of the effects of celiprolol on blood pressure and lipid-associated risk factors. *Am Heart J* 1988; 30: 352-360.
24. Houston MC et al. The effects of clonidine hydrochloride versus atenolol monotherapy on serum lipids, lipids subfractions, and apolipoproteins in mild hypertension. *Am Heart J* 1990; 120: 172-179.
25. How to implement physical activity in primary and secondary prevention. A statement for healthcare professional from the Task Force on risk reduction. American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 335-337.
26. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil R.S.N, et. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995; 122: 133-141.
27. Keidar S et al. Low density lipoprotein isolated from patients with essential hypertension exhibits increased propensity for oxidation and enhanced uptake by macrophages: a possible role for angiotensin II. *Atherosclerosis* 1994; 107: 71-84.
28. Keidar S, et al. Angiotensin II atherogenicity in apolipoprotein E deficient mice is associated with increased cellular cholesterol biosynthesis. *Atherosclerosis* 1999; 146: 249-257.
29. Landinois CK, Johns JP. Cardiac drug effects on lipids. *Curr Opin Lipidol* 1992; 5: 274-278.
30. Lardinois CK, Neuman SL. The effects of anti-hypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1280-1288.
31. Lasser NL, Grandits G, Gaggiola AW, et al. Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the MRFIT. *Am J Med* 1984; 76: 52-66.
32. Leren P, Foss PO, Helgeland A, et al. Effect of propranolol and prazosin on blood lipids: The Oslo Study. *Lancet* 1980; 2: 4-6.
33. Leren TP. Doxazosin increases low density lipoprotein receptor activity. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1985; 56: 269-272.
34. Milionis HJ, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Treatment of dyslipidaemias in patients with estab-

- lished vascular disease: a revival of fibrates *Curr Med Res Opin* 2000; 16: 21-33.
35. Milionis HJ, Elisaf MS. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia: case histories. *Curr Med Res Opin* 2000; 16: 164-170.
36. Milionis HJ, Nikas S, Elisaf MS. The effects of losartan/diuretic combination treatment on serum uric acid levels in hypertensive patients. *Am Cardiol* (In press)
37. Milionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP. A comment on the new joint British recommendations on the prevention of coronary heart disease. *Hellenic Med J* 1999; 3: 21-24.
38. Milionis MS, Mooney A, Mikhailidis DP. Current treatment of dyslipidemia: when to use a fibrate. *Hellenic Med J* 1999; 3: 53-57.
39. Nikas S, Rizos E, Milionis H, Bairaktari E, Kalaitzidis R, Siamopoulos K, Elisaf M. The effects of the addition of losartan on uric acid metabolism in patients receiving indapamide. *Journal of the Renin Angiotensin-Aldosterone System* 2000; 1: 289-291.
40. Papadakis JA, Ganotakis ES, Jagroop IA, et al. Effect of hypertension and its treatment on lipid, lipoprotein (a), fibrinogen, and bilirubin levels in patients referred for dyslipidemia. *AJH* 1999; 12: 673-681.
41. Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals. A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system. Health Education Authority. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 5 Pt 1): S1-S19.
42. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
43. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
44. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
45. Superko HR, Haskell WL, Krauss RM. Association of lipoprotein subclass distribution with use of selective and non-selective beta-blocker medications in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1993; 101: 1-8.
46. Superko HR, Wood PD, Krauss RM. Effects of alpha-and selective beta-blockade for hypertension control on plasma lipoproteins, apoproteins, lipoprotein subclasses and postprandial lipemia. *Am J Med* 1989; 86: 26-29.
47. Takabatake T, Ohta H, Meakawa M, et al. Effects of long-term prazosin therapy on lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Am J Med* 1984; 76: 113-116.
48. Warnholtz A. et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 2027-2033.
49. Williams WR, Schneider KA, Borhani NO, Schnaper HW, et al. The relationship between diuretics and serum cholesterol in Hypertension Detection and Follow-up Program participants. *Am J Prev Med* 1986; 2: 248-255.
50. Wood DA, DeBacker G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K on behalf of the Task Force. Prevention of coronary disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
51. Ελισάφ Μ, Σιαμόπουλος ΚΧ. Οικογενής δυσλιπιδαιμική υπέρταση. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1994;31109-115.
52. Κοράκης Χ, Ελισάφ Μ, Μπαϊρακτάρη Ε, Ζιάκας Σ, Καλαϊτζίδης Ρ, Σιαμόπουλος ΚΧ. Η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στις μεταβολικές παραμέτρους του ορού. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1992;1:222-231.
53. Μανώλης Α, Βησσούλης Γ, Παπαβασιλείου Μ, Ζιάκας Γ, Ζαμπούλης Χ, Λαζαρίδης Α, Ελισάφ Μ, Σιαμόπουλος ΚΧ, Τουρκαντώνης Α, Κόκκινος Δ, Τούτουζας Π. Επίδραση αντιυπερτασικής αγωγής με β-αναστολέα τρίτης γενιάς στα λιπίδια του ορού. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1992;1:303-306.