



## Statine e riduzione della pressione arteriosa

**Data** 22 dicembre 2008  
**Categoria** cardiovascolare

La riduzione della PA con le statine non era significativa durante il 1° mese di trattamento, divenendo manifesta e significativa al 6° e scomparendo dopo 2 mesi dalla sospensione.

Alcuni studi hanno suggerito che il trattamento con statine è in grado di ridurre la pressione arteriosa, soprattutto in soggetti ipertesi, ma le evidenze provenienti da trial randomizzati sono limitate.

La valutazione dell'effetto delle statine sulla pressione arteriosa sistolica e diastolica (PAS e PAD) è stata effettuata nell'ambito dello UCSD Statin Study, sponsorizzato dal National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health e UCSD General Clinical Research Center.

L'UCSD Statin Study è un trial randomizzato in doppio cieco, placebo-controllato, della durata di 6 mesi (più 2 di follow up), che ha già portato alla stesura di 2 articoli nel 2004 (Golomb BA et al. Arch Intern Med 2004;164: 153-62. Golomb BA et al. Control Clin Trials 2004; 25: 178-202).

Sono stati arruolati, tra l'aprile 2000 ed il marzo 2004, 973 soggetti (sia uomini che donne >50 anni) provenienti dalla California del Sud. I criteri di eleggibilità erano: colesterolo LDL pari a 115-190 mg/dl al momento dello screening; anamnesi negativa per malattie cardiovascolari o diabete; assenza di qualsiasi fattore che potesse precludere la partecipazione a 8 mesi di studio. La PA non era un criterio di inclusione e non ha influenzato l'arruolamento dei pazienti. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere simvastatina 20 mg (n=322), pravastatina 40 mg (n=323) o placebo (n=328). Simvastatina e pravastatina sono state scelte in quanto le più idrofile e lipofile tra le statine e somministrate a dosi equivalenti in termini di riduzione attesa di colesterolo LDL.

Le visite mediche sono state effettuate in fase di screening, al basale, al 1° e 6° mese di trattamento ed all'8° mese (2 mesi dopo la sospensione della terapia). In occasione di ciascuna visita è stata misurata la PA brachiale pur non essendo un end point primario o secondario del disegno originario del trial. Tutti i pazienti (n=210) che al momento dello screening avevano una PAS >140 mmHg o una PAD >90 mmHg hanno ricevuto una lettera da consegnare al loro medico curante per certificare la loro ipertensione. Partendo dall'ipotesi che le statine potessero avere un effetto benefico sulla pressione ed essendo piuttosto semplice analizzare questo dato, gli autori dello studio hanno ottenuto il permesso dal Data Safety Monitoring Board di modificare il disegno dello studio e procedere all'analisi in aperto della PA.

Dall'analisi dei dati ottenuti, secondo un'analisi di tipo intention-to-treat, è risultata una riduzione, seppur modesta, della pressione arteriosa (sia sistolica che diastolica) nei soggetti trattati con statine verso placebo. Questi risultati erano più consistenti se si escludevano i soggetti con ipertensione al basale. La riduzione della pressione è stata osservata nei soggetti non ipertesi (senza riscontro di pressione alta al basale e senza assunzione di farmaci antipertensivi). Sia la simvastatina che la pravastatina, a basse dosi, hanno determinato una modica riduzione di PAS e PAD nei soggetti non ipertesi.

Le statine hanno ridotto modestamente, ma significativamente, la pressione arteriosa rispetto al placebo, di 2,2 mmHg per la sistolica (p=0.2) e di 2,4 mmHg per la diastolica (p<0.001). Nello studio, la riduzione oscillava tra 2,4 e 2,8 mmHg sia per la PAS che per la PAD con simvastatina e pravastatina nei soggetti che avevano completato il follow up e che non ricevevano o (avrebbero dovuto ricevere) farmaci antipertensivi.

La riduzione della PA con le statine non era significativa durante il 1° mese di trattamento, divenendo manifesta e significativa al 6°. Dopo 2 mesi dalla sospensione del trattamento, la differenza nei valori pressori tra i soggetti randomizzati a statine e quelli a placebo risultava appianata.

### Commento

Questi risultati sembrano gettare ulteriore luce sugli effetti che le statine esercitano sulla PA, modificando quanto ipotizzato in passato e cioè che le statine fossero in grado di ridurre la pressione elevata, ma non quella normale.

I meccanismi ipotizzati per spiegare la riduzione pressoria sono diversi: up-regulation e/o attivazione dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale, con miglioramento della funzionalità endoteliale e della vasodilatazione flusso-mediata; down-regulation dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II, effetto antiossidante sull'endotelio (effetto assente od attenuato in soggetti con bassi livelli di colesterolo HDL o diabetici).

La riduzione della PA, anche se moderata, potrebbe rientrare nell'ambito dei benefici cardiovascolari "rapidi" delle statine (per differenziarli dall'azione sull'accumulo delle placche aterosclerotiche, che è invece un effetto più tardivo) e contribuire a ridurre l'incidenza di incidenti cerebrovascolari (TIA e stroke), fortemente correlati più ai valori pressori che ai livelli di LDL.

A fronte dei dati dell'UCSD Statin Study, è necessario considerare anche altri lavori.

Nel Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study (Sacks FM et al. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9. Tonelli M et al. J Hum Hypertens 2006; 20: 560-5) i soggetti, che non avevano avuto una riduzione della pressione con le statine, avevano per il 15% diabete mellito e concentrazioni medie di HDL pari a 39 mg/dl. Nell'UCSD Statin Study, invece, sono stati esclusi i soggetti diabetici e con concentrazioni più alte di colesterolo HDL (52 mg/dl). L'analisi per sottogruppi



indica una riduzione preferenziale della PAS (ma non della PAD) nei pazienti con elevati livelli di colesterolo HDL. Gli studi finora condotti sulle statine hanno raramente commentato gli effetti di queste molecole sulla PA, senza considerare il possibile impiego di antiipertensivi, la selezione dei soggetti, il tipo di statina utilizzata ed il suo dosaggio. Una recente metanalisi relativa a 20 trial condotti su statine per un totale di 828 pazienti ha riportato una significativa riduzione solo della PAS (Strazzullo P et al. Hypertension. 2007; 49: 792-8).

I trial inclusi in questa ed in altre metanalisi sono però caratterizzati da piccoli campioni (il trial più ampio della metanalisi di Strazzullo et al, comprendeva 100 pazienti) e vari difetti metodologici. Esiste un altro studio, l'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), più ampio che ha riportato benefici sulla pressione, pubblicato però solo come abstract (Poulter N, Sever PS. Circulation 2004;110 : III-402). In questo studio però sono stati arruolati pazienti non diabetici e senza grosse variazioni dei livelli di HDL, mentre i soggetti ipertesi non sono stati adeguatamente rappresentati. Inoltre, l'ASCOT-LLA non considera l'impatto di diversi dosaggi di statine, l'uso di diversi tipi di statine e l'effetto di un trattamento più duraturo.

**Dottoressa Maria Antonietta Catania**

#### **Riferimentibibliografici**

Golomb BA et al. Reduction in Blood Pressure With Statins Results From the UCSD Statin Study, a Randomized Trial. Arch Intern Med 2008; 168: 721-7.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)[/url]