

# Statyny a nadciśnienie tętnicze

Renata Cifková<sup>1</sup>, Peter M. Nilsson<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute for Clinical and Experimental Medicine, Praga, Czechy

<sup>2</sup>Department of Clinical Sciences, Lund University, University Hospital, Malmö, Szwecja

Przedrukowano za zgodą z: *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management* 2008; 9: No. 35

Choroby układu krążenia (CVD, *cardiovascular disease*) są główną przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych [1]. Nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia to dwa główne, szeroko rozpowszechnione czynniki ryzyka CVD, występujące samodzielnie lub w połączeniu [2]. Nadciśnienie tętnicze często występuje wraz z innymi czynnikami ryzyka CVD, które są przyczyną wyraźnie podwyższonego ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Interakcja między czynnikami ryzyka CVD wskazuje, że prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego jest wyższe u pacjentów z umiarkowanymi nieprawidłowościami w zakresie ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) i stężenia cholesterolu, jeśli obecne są dodatkowe czynniki ryzyka, niż u osób, u których obserwuje się tylko izolowany, ale znaczny wzrost wartości BP lub stężenia cholesterolu [3]. Dodatkowo, większość incydentów sercowo-naczyniowych w populacji

zdarza się raczej u osób obciążonych kilkoma czynnikami ryzyka na umiarkowanym poziomie niż u nielicznych osób, u których jeden z czynników ryzyka osiąga skrajnie wysoką wartość.

Głównym celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest maksymalne obniżenie długoterminowego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Cel ten można osiągnąć jedynie dzięki terapii wszystkich odwracalnych czynników ryzyka i schorzeń towarzyszących w połączeniu z leczeniem podwyższonego ciśnienia tętniczego *per se*.

## ZABURZENIA LIPIDOWE A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Udowodniono, że pacjenci z hipercholesterolemią, u których ciśnienie tętnicze jest prawidłowe, wykazują nadmierną reakcję ciśnienia tętniczego na arytmetyczną próbę stresową [4]. Ponadto, u aż 40% osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz u wielu chorych z granicznymi wartościami ciśnienia tętniczego występują zaburzenia lipidowe. W badaniu *Physicians' Health Study* dokonano prospektywnej analizy danych 3110 uczestników, u których wyjściowo nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego, CVD ani nowotworów [5]. Podczas obserwacji trwającej średnio 14 lat zauważono, że u około 1/3 mężczyzn rozwinęło się nadciśnienie tętnicze. Zwiększone

stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji nie-HDL oraz stosunek stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji HDL były niezależnie związane ze zwiększonym ryzykiem występowania nadciśnienia tętniczego u mężczyzn w średnim i w podeszłym wieku. Ponadto, wyższe stężenia cholesterolu wiązały się z podwyższonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Wyniki badań genetycznych przeprowadzonych u ludzi i zwierząt sugerują, że predyspozycje do rozwoju zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i dyslipidemii mogą wynikać z odziedziczenia wspólnych czynników ryzyka.

## WPLYW STATYN NA CIŚNIENIE TĘTNICZE W BADANIACH KLINICZNYCH

Oprócz korzystnego oddziaływania na stężenie lipidów statyny mogą obniżać skurczowe, rozkurczowe i średnie ciśnienie tętnicze u mężczyzn z hipercholesterolemią, u których ciśnienie jest prawidłowe [6], oraz u pacjentów po przeszczepieniu nerki [7]. Skutki te nie zależały od wpływu tych leków na lipidy.

Istnieją doniesienia wskazujące na większą zdolność statyn do obniżania BP w porównaniu z innymi środkami obniżającymi stężenie lipi-

### Adres do korespondencji:

Prof. Renata Cifková  
Department of Preventive Cardiology  
Inst. Clin. Exp. Medicine, Vídeňská 1958/9  
140 21 Prague 4, Czech Republic  
faks: +420 2 617 10 666  
e-mail: rectf@medicon.cz

Copyright © by *European Society of Hypertension*  
Tłumaczenie: Agnieszka Święcicka  
Wydanie polskie: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

dów. W badaniu *Brisighella Heart Study* [8] łączną liczbę 1356 pacjentów z hipercholesterolemią poddano losowo 5-letniej terapii opartej na diecie niskotłuszczowej, zastosowaniu cholestyraminy, gemfibrozilu lub simwastatyny. Uczestnicy badania zostali wyjściowo podzieleni na cztery kwartyle na podstawie wartości ciśnienia skurczowego. Istotne obniżenie BP zaobserwowano w dwóch górnych kwartylach wartości ciśnienia skurczowego i było ono większe u chorych leczonych środkami obniżającymi stężenie lipidów. Obniżenie wartości BP było bardziej znaczne szczególnie u pacjentów poddanych terapii statyną, mimo porównywalnej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL (zmniejszenie o 13% skurczowego i rozkurczowego BP w najwyższych kwartylach po 5 latach leczenia statyną vs. 10% w przypadku terapii innymi lekami hipolipemizującymi).

Opinie dotyczące wpływu statyn na obniżanie BP nie są jednoznaczne. Milionis i wsp. [9], w szczegółowym przeglądzie danych dotyczących wpływu statyn na obniżanie wartości BP, podsumowali ich skuteczność w terapii nadciśnienia tętniczego. Przegląd ten zawierał badania opublikowane do 2005 roku i przeprowadzone w szerokiej grupie pacjentów (z prawidłowym ciśnieniem, z nadciśnieniem tętniczym, u pacjentów z prawidłowym stężeniem lipidów i z dyslipidemią oraz u chorych na cukrzycę). Ich wpływ na wartość ciśnienia tętniczego wahał się od obojętnego do bardzo korzystnego ( $\Delta$  skurczowe BP 8–13 mm Hg,  $\Delta$  rozkurczowe BP 5–7,8 mm Hg).

Niedawno opublikowano metaanalizę wszystkich badań, które zawierały dane dotyczące wartości BP podczas leczenia statynami [10].

Uwzględniała ona 20 randomizowanych badań kontrolnych (828 pacjentów), których wyniki opublikowano do 2005 roku. Czas trwania badań obejmował okres od 1 do 12 miesięcy. Wartość skurczowego BP była istotnie niższa u pacjentów leczonych statynami niż u chorych z grupy przyjmującej placebo lub z grupy leczonej odpowiadającym środkiem hipolipemizującym (średnia różnica:  $-1,9$  mm Hg; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]:  $-3,8$  do  $-0,1$ ). Efekt był większy, gdy analizę ograniczono do badań osób z wyjściowym skurczowym BP przekraczającym 130 mm Hg ( $\Delta$  skurczowe BP  $-4,0$  mm Hg; 95% CI  $-5,8$  do  $2,2$ ). Zaobserwowano również tendencję do obniżania rozkurczowego BP u pacjentów, których poddano leczeniu statynami: w porównaniu z grupą kontrolną:  $-0,9$  mm Hg (95% CI:  $2,0$ – $0,2$ ) ogólnie oraz  $-1,2$  mm Hg (95% CI:  $-2,6$  do  $0,1$ ) w badaniach pacjentów ze spoczynkowym rozkurczowym BP od 80 mm Hg.

#### **OBNIŻENIE CIŚNIENIA TĘTNICZEGO SPOWODOWANE LECZENIEM STATYNAMI: MECHANIZMY PATOFIZJOLOGICZNE**

Statyny obniżają stężenia cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów w sposób stały i przewidywalny, przy małym wpływie na stężenie cholesterolu frakcji HDL. Dodatkowo, czynniki te wykazują działanie pomocnicze, polegające na obniżaniu produkcji izoprenoidów, czyli pośrednich produktów przemiany cholesterolu, oraz obniżaniu stężeń dolicholi, kwasu geranylo-geranylowego i farsenylo-farsenylowego. Można przypuszczać, że odpowiada to za plejotropowy mechanizm działania statyn na BP, a także na organy uszkodzane przez

nadciśnienie tętnicze. Statyny poprawiają czynność śródbłonna, zwiększając biodostępność tlenku azotu (NO), pobudzając odbudowę śródbłonna, obniżając stres oksydacyjny oraz hamując reakcje zapalne [11]. Zwiększona wrażliwość na angiotensynę II predysponuje do nadciśnienia tętniczego i niestabilności blaszek miażdżycowych. Zauważono, że podwyższona wrażliwość na angiotensynę II u młodych zdrowych osób z izolowaną hipercholesterolemią może być częściowo zmniejszona przez leczenie obniżające stężenie cholesterolu frakcji LDL za pomocą statyn. Istnieją dowody, że statyny obniżają ekspresję receptora AT<sub>1</sub> [12]. Niektóre dane wskazują również, że statyny mogą obniżać stężenie aldosteronu we krwi [13].

#### **CZYNNOŚĆ NEREK, NADCIŚNIENIE TĘTNICZE, LIPIDY A STATYNY**

W ostatnich badaniach klinicznych wykazano, że intensywne leczenie statynami poprawia stężenie kreatyniny w surowicy, stopień filtracji kłębuszkowej i stężenie mocznika w surowicy [14, 15]. Działanie to jest prawdopodobnie kolejnym następstwem zwiększonego przepływu krwi będącego skutkiem leczenia statynami.

Wpływ zastosowania statyn na rozwój niewydolności nerek zbadano u 197 551 pacjentów (Wydział ds. Weteranów; *Department of Veterans Affairs, Veterans Integrated Service Network* [16]). Prawdopodobieństwo wystąpienia dysfunkcji nerek było o 13% mniejsze u osób, u których stosowano statyny [16]. Korzystny wpływ leków z tej grupy na zapobieganie niewydolności nerek wydaje się niezależny od ich działania obniżającego stężenie lipidów.

## STATYNY A CIŚNIENIE TĘTNICZE: IMPLIKACJE WYNIKÓW DUŻYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Leczenie nadciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem liczby udarów mózgu oraz, w mniejszym stopniu, liczby incydentów wieńcowych. Wiadomo również, że podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy znacznie zwiększa ryzyko występowania choroby niedokrwiennej serca. Logiczne jest zatem, że leczenie współistniejących naczyniowych czynników ryzyka, włączając nieprawidłowy profil lipidowy, powinno być integralną częścią postępowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Statyny stosowano przez długi czas w różnych grupach pacjentów w dużych, przełomowych badaniach z zakresu profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Ogólny korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka CVD był podobny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Chociaż do badań tych włączono sporą liczbę pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nie ma danych, które dowodziłyby, że leczenie statynami wpływa w jakikolwiek istotny sposób na obniżenie wartości BP. Powinno się jednak mieć na względzie fakt, że:

- wpływu leczenia statynami na BP nie uwzględniono w projekcie badania;
- włączenie do badania dużej liczby uczestników z prawidłowym BP oraz zastosowanie określonego leczenia przeciwnadciśnieniowego mogło osłabić efekty korzystnego wpływu statyn na BP;
- spośród leków obniżających stężenie lipidów tylko statyny powodowały konsekwentne 20–25-procentowe obniżenie ryzyka wystąpie-

nia udaru mózgu lub przejściowego ataku niedokrwiennego [17].

Korzystny wpływ na obniżenie zarówno wartości BP, jak i stężenia cholesterolu oceniono w dwóch dużych badaniach: *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* [18] i *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)* [19].

Część badania ALLHAT zaprojektowano w celu ustalenia, czy prawastatyna, w porównaniu z tradycyjnym leczeniem, może wpływać na zmniejszenie całkowitej śmiertelności w grupie 10 355 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i umiarkowaną hipercholesterolemią, obciążonych przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [18]. Po 4 latach stężenie cholesterolu całkowitego obniżono o 17,2% w grupie leczonej prawastatyną w porównaniu z 7,6% w grupie leczonej tradycyjnie. Całkowita śmiertelność oraz częstość incydentów CHD były podobne w obu grupach; 6-letni wskaźnik liczby incydentów CHD wynosił 9,3 (prawastatyna) i 10,4 (leczenie tradycyjne). Takie wyniki można przypisywać niewielkiej, w porównaniu z innymi badaniami dotyczącymi statyn, różnicy w stężeniach cholesterolu całkowitego (9,6%) oraz cholesterolu frakcji LDL (16,7%) między pacjentami z grupy leczonej prawastatyną a chorymi poddanymi tradycyjnej terapii.

Stopień przestrzegania zalecanego leczenia pogarszał się z czasem. Z jednej strony, w grupie przyjmującej prawastatynę odsetek współpracujących badanych zmniejszył się z 87,2% w drugim roku do 80% w czwartym roku i 77% w roku szóstym, mimo że liczba uczestników

badania była niewielka. Z drugiej strony, w grupie poddanej tradycyjnej terapii odsetek przejścia do grupy leczonej statynami wzrósł z 8% w drugim roku do 17% w czwartym roku. Wzrost ten trwał do szóstego roku, ale liczba uczestników badania była niewielka.

W badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)* [20] 19 342 mężczyzn i kobiet z nadciśnieniem tętniczym, obciążonych przynajmniej trzema innymi czynnikami ryzyka CV, metodą randomizacji przydzielono do grup poddanych terapii: amlodipiną (5–10 mg/d.) ± perindoprilem (4–8 mg/d.) lub atenololem (50–100 mg/d.) ± bendroflumetydem (1,25–2,5 mg/d.). Wśród nich 10 305 pacjentów z prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego poddano randomizacji do grupy leczonej atorwastatyną w dawce 10 mg na dobę lub do grupy otrzymującej placebo [19]. Badania w grupie przyjmującej atorwastatynę przedwcześnie zakończono po upływie 3,3 roku z powodu znacznego obniżenia pierwotnego punktu końcowego (–36%;  $p = 0,0005$ ). Korzystny wpływ terapii atorwastatyną był widoczny w ciągu pierwszego roku leczenia. Liczba śmiertelnych/niezakończonych zgonem udarów mózgu oraz całkowita liczba incydentów sercowo-naczyniowych i incydentów wieńcowych również zmalała w grupie leczonej atorwastatyną. Po roku atorwastatyna obniżyła stężenie cholesterolu całkowitego o 24%, a cholesterolu frakcji LDL — o 35%. Jednak w okresie między 6. tygodniem a 18. miesiącem zauważalna była znacząca różnica w BP (1,1/0,7 mm Hg) na korzyść atorwastatyny, mimo zmian w daw-

kach i liczbie leków. W sumie, terapia amlodipiną–perindoprilem była skuteczniejsza niż leczenie atenolem–bendroflumetiazidem [20], a najnowsza analiza danych dotyczących wczesnej monoterapii, w której porównano skuteczność amlodipiny i atenololu, sugeruje pozytywną interakcję między atorwastatyną i amlodipiną [21].

Messerli i wsp. [22] opublikowali najnowszą metaanalizę dużych badań klinicznych, uwzględniającą tylko te badania, które obejmowały więcej niż 1000 pacjentów i były prowadzone dłużej niż przez 2 lata. Oprócz badań ASCOT-LLA i ALLHAT-LLT kryteria te spełniło jeszcze 12 badań obejmujących 69 284 pacjentów.

Podsumowując, w tych 12 badaniach leczenie statynami obniżyło liczbę przypadków śmierci sercowej o 24% (RR 0,76; 95% CI 0,71–0,82). Nie wykazano zmian w wartości RR u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Zatem leczenie statynami skutecznie obniżało zarówno zachorowalność, jak i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w równym stopniu u pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłowym BP.

## PODPORZĄDKOWANIE SIĘ LECZENIU PRZECIWNADCIŚNIE- NIOWEMU I OBNIŻAJĄCEMU STĘŻENIE LIPIDÓW

Największy problem w przypadku każdego leczenia długoterminowego to współpraca pacjenta. Stopień podporządkowania zaleceniom różni się w zależności od diagnozy. Wskaźnik odzwierciedlający ich rzeczywiste przestrzeganie wynosi średnio 50–60%, ale może być również znacznie niższy. Jak donosi *US National Council on Patient Information and Education*, wskaźnik przestrzegania terapii przeciwnadciśnieniowej wynosi 53%. W retrospektywnym badaniu kohortowym [23] przestrzeganie wytycznych terapii przeanalizowano na przykładzie 8406 osób zarejestrowanych w amerykańskim *managed care plan* (zintegrowanym systemie świadczeń zdrowotnych), który zainicjował terapię lekami przeciwnadciśnieniowymi i obniżającymi stężenie lipidów w okresie 90 dni.

Stopień zastosowania się do obu terapii jednocześnie był znikomy — tylko 35,9% pacjentów stosowało oba środki przez 6 miesięcy. Jedna tabletka, zawierająca środek przeciwnadciśnieniowy i obniżający stężenie lipidów, może zwiększyć liczbę pacjentów przestrzegających wytyczne dotyczące terapii i tym samym popra-

wić efekty jednoczesnego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, co może pozytywnie wpłynąć na przebieg kliniczny [24].

## WNIOSKI

W wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2007 roku, dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego [25], zaleca się włączenie środków hipolipemizujących do terapii u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z rozpoznaną CHD lub z cukrzycą typu 2 w celu osiągnięcia stężenia cholesterolu całkowitego poniżej 4,5 mmol/l (175 mg/dl) i cholesterolu frakcji LDL poniżej 2,5 mmol/l (100 mg/dl) lub niższych, jeśli to możliwe.

Według wyników badania ASCOT [19], uzasadnione wydaje się zastosowanie leczenia statynami u pacjentów poniżej 80. roku życia, u których szacunkowe 10-letnie ryzyko rozwoju CHD większe lub równe 20% lub ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych (szacowane na podstawie modelu SCORE) wynosi 5% lub więcej. Docelowe stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL w osoczu powinny kształtować się na poziomie odpowiednio: poniżej 5 mmol/l (190 mg/dl) oraz mniej niż 3 mmol/l (115 mg/dl).

## PIŚMIENICTWO

- Rosamond W., Flegal K., Furie K. i wsp.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25–e146.
- Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial research group. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 56–64.
- Anderson K.M., Odell P.M., Wilson P.W., Kannel W.B. Cardiovascular disease risk profiles. *Am. Heart J.* 1991; 121: 293–298.
- Sung B.H., Izzo J.L. Jr, Wilson M.F. Effects of cholesterol reduction on BP response to mental stress in patients with high cholesterol. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 592–599.
- Halperin R.O., Sesso H.D., Ma J., Buring J.E., Stampfer M.J., Gaziano M. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension* 2006; 47: 45–50.
- Terzoli L., Mircoli L., Raco R., Ferrari A.U. Lowering of elevated ambulatory blood pressure by HMG-CoA reductase inhibitors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005; 46: 310–315.
- Prasad G.V., Ahmed A., Nash M.M., Zaltzman J.S. Blood pressure reduction with HMG-CoA reductase inhibitors in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2003; 63: 360–364.
- Borghi C., Dormi A., Veronesi M. i wsp.; for the Brisighella Heart Study Working Party: association with different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am. Heart J.* 2004; 148: 285–292.

9. Milionis H.J., Liberopoulos E.N., Elisaf M.S., Mikhailidis D.P. Analysis of antihypertensive effects of statins. *Curr. Hypertens. Rep.* 2007; 9: 175–183.
10. Strazzullo P., Kerry S.M., Barbato A., Versiero M., D'Elia L., Cappuccio F.P. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007; 49: 792–798.
11. Wolfrum S., Jensen K.S., Liao J.K. Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 729–736.
12. Wassmann S., Faul A., Hennen B. i wsp. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ. Res.* 2003; 93: e98–e103.
13. Ide H., Fujiya S., Aanuma Y., Agishi Y. Effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on plasma lipids and steroid hormones. *Clin. Ther.* 1990; 12: 410–420.
14. Collins R., Armitage J., Parish S. i wsp.; for the Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
15. Athyros V.G., Elisaf M., Papageorgiou A.A. i wsp.; for the GREACE Study Collaborative group: effects of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREACE Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 589–599.
16. Sukhija R., Bursac Z., Kakar P. i wsp. Effects of statins on the development of renal dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 975–979.
17. Amarenco P., Tonkin A.M. Statins for stroke prevention: disappointment and hope. *Circulation* 2004; 109: III44–III49.
18. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
19. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. i wsp.; for the ASCOT Investigators. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
20. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp.; for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
21. Sever P., Dahlöf B., Poulter N. i wsp.; on behalf of the ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2982–2988.
22. Messerli F.H., Pinto L., Tang S.S.K. i wsp. Impact of systemic hypertension on the cardiovascular benefits of statin therapy — a meta-analysis. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 319–325.
23. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A. i wsp. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1147–1152.
24. Flack J.M., Victor R., Watson K. i wsp. Improved attainment of blood pressure and cholesterol goals using single-pill amlodipine/atorvastatin in African Americans: the CAPABLE trial. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 35–45.
25. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.