

Kompleksowe leczenie chorych z nadciśnieniem tętniczym – nie tylko redukcja ciśnienia tętniczego

Complex therapy for patients with hypertension; not only blood pressure reduction

Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Hipercholesterolemia i nadciśnienie tętnicze są uznanymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Skojarzone leczenie statyną, inhibitorem konwertazy angiotensyny i antagonistą wapnia u chorych z nadciśnieniem tętniczym redukuje częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie skojarzone jest skuteczniejsze od samej terapii hipotensyjnej. Preparaty złożone, zwiększając współpracę pacjenta, mogą być skuteczną metodą leczenia chorych obciążonych wieloma czynnikami ryzyka.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (6), 305–314

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, globalne ryzyko sercowo-naczyniowe, pojedyncza tabletką

ABSTRACT

Hypercholesterolemia and hypertension are well recognized risk-factors ischaemic heart disease. Combination of statin, angiotensin-converting enzyme inhibitor, and calcium channel blocker could reduce major cardiovascular events in hypertensive patients with hypercholesterolemia or coronary artery disease. A risk-based approach is more effective than a blood pressure approach. By improving adherence, a single-pill formulation that offers a triple combination of those agents could be an effective way to manage patients with multiple cardiovascular risk.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (6), 305–314

Key words: hypertension, hyperlipidemia, global cardiovascular risk, single-pill formulation

WPROWADZENIE

Nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia należą do najczęstszych czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. W Polsce 2 na 3 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

ma współistniejącą hipercholesterolemię definiowaną jako stężenie cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) ponad 190 mg/dl lub cholesterolu frakcji LDL (LDL, *low-density lipoprotein*) więcej niż 115 mg/dl [1]. Wyniki badania NATPOL potwierdziły obserwacje wielu uprzednich spostrzeżeń. Z epidemiologicznego punktu widzenia są tak oczywiste, że aż banalne. Z klinicznego punktu widzenia interakcja obu czynników ryzyka jest nadzwyczaj niebezpieczna.

Szacunki oparte na indywidualnych danych dowodzą, że współistnienie nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii podwaja ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [2].

Jaki jest wpływ terapii? Niezależnie od wyjściowych wartości 5–10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego terapia hipotensyjna powoduje jego względną redukcję w podobnym zakresie, tj. 13–18%, maksymalnie o 20% [3, 4]. Natomiast absolutna korzyść z leczenia

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek
I Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
e-mail: stefan.grajek@skpp.edu.pl

hipotensyjnego, mierzona jako liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych możliwych do uniknięcia (na 1000 chorych) **przy tym samym efekcie hipotensyjnym wzrasta 3–4-krotnie z przyrostem wartości wskaźnika ryzyka sercowo-naczyniowego** (np. w skali SCORE [Systematic COronary Risk Evaluation]). Z powyższych uwag wynika, że skuteczność leczenia hipotensyjnego znacznie wzrasta u chorych obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, co nakazuje nie tylko kontrolę ciśnienia tętniczego (RR), ale i pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka (stężenie cholesterolu). Identyfikacja zależności obserwuje się podczas leczenia statynami [5]. Niezależnie od wyjściowej wartości 5–10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego statynoterapia powoduje jego względną redukcję o 20–21%. Z kolei absolutna korzyść z leczenia, mierzona jako liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych możliwych do uniknięcia **przy obniżeniu stężenia LDL-C o 1 mmol/l ze wzrostem wskaźnika ryzyka sercowo-naczyniowego zwiększa się niemal 10-krotnie** [5]. Co więcej, nawet w populacjach niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego istotna prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosi około 11/1000 [5]. Jest to ważna estymacja, ponieważ wielu pacjentów z nowo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym i bez klinicznych objawów miażdżycy wykazuje „niskie ryzyko”. Chorzy ci odnoszą zatem korzyści ze skojarzonego leczenia hipotensyjnego i hipolipemizującego, począwszy od najwcześniejszego okresu choroby nadciśnieniowej. Ponadto powyższe szacunki jednoznacznie uwidaczniają patofizjologiczny związek między obu czynnikami ryzyka (ciśnienie tętnicze i hiperlipidemia) oraz kliniczną

skutecznością leczenia mierzoną jako prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Triveram[®], preparat złożony (*polypill*), zawiera w jednej tabletkie dwa leki hipotensyjne — peryndopryl (inhibitor konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*]) i amlodipinę (antagonistę wapnia) oraz lek hipolipemizujący — atorwastatynę. Tym samym *Triveram*[®] wpisuje się w aktualny trend coraz powszechniejszego stosowania preparatów złożonych, które zwiększają odsetek chorych realizujących (*adherence*) wielolekową niestety, ale konieczną, farmakoterapię chorób układu sercowo-naczyniowego. Wyniki amerykańskiego programu FOCUS (*Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention*) [6], służącego ocenie realizacji optymalnej farmakoterapii (OMT, *optimal medical treatment*), zawierającej lek przeciwpłytkowy, statynę, inhibitor ACE oraz lek blokujący receptor β , u chorych po zawale serca potwierdzają istotną skuteczność preparatów złożonych. W najnowszych wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC), dotyczących leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST, po raz pierwszy pojawiły się rekomendacje (IIb) dla stosowania preparatów złożonych w prewencji wtórnej u chorych po zawale serca [7].

ASCOT (królewskie badanie)

W 2005 roku opublikowano wyniki badania grupy nadciśnieniowej o akronimie ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial — Blood Pressure*) [8]. Porównywano w nim efekt hipotensyjny skojarzenia amlodypiny z peryndoprylem oraz atenololu i diuretyku tiazydowego u 19 257 chorych z umiarkowanym nadciśnieniem

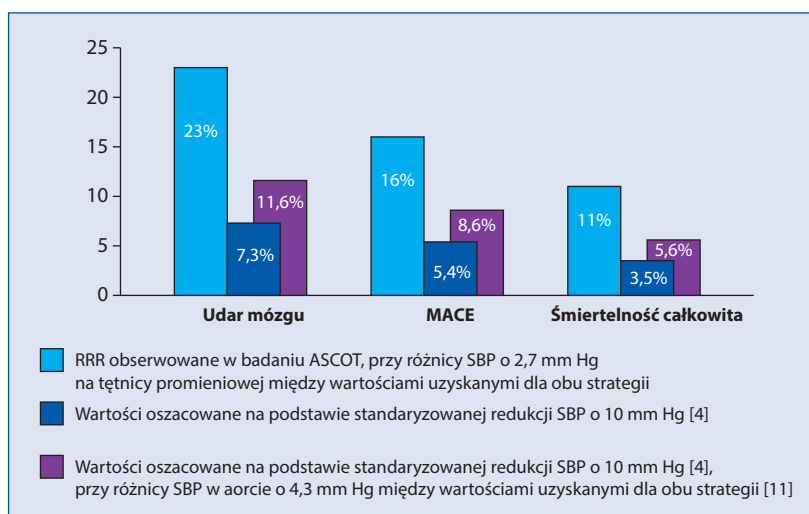
tętniczym. Terapia oparta na amlodypinie i peryndoprylu, w porównaniu z połączeniem atenololu z diuretykiem tiazydowym, istotnie obniżała względne ryzyko śmiertelności całkowitej o 11%, sercowo-naczyniowej — o 24%, całkowitą liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych — o 16% i udaru mózgu niezakończonych i zakończonych zgonem — o 23%. Był to jednoznaczny sukces generacji nowych leków hipotensyjnych. Badanie to, po pierwsze, istotnie wpłynęło na rekomendacje dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego, po drugie, zapoczątkowało szerokie stosowanie preparatów złożonych i, po trzecie, zainspirowało (po raz kolejny) dyskusję o **plejotropowych** własnościach leków hipotensyjnych. Problem został odświeżony, ponieważ jednoznacznie korzystne na rzecz amlodypiny z peryndoprylem rezultaty trudno było wyjaśnić tylko głębokością efektu hipotensyjnego. W obu grupach RR obniżono podobnie (średnia dla całej populacji zmalała z 164/94 do 137/78 mm Hg), zaś po 5,5 roku obserwacji bezwzględna różnica między obu grupami wynosiła zaledwie 2,7/1,9 mm Hg na korzyść amlodypiny z peryndoprylem. Trzeba mieć wielką „ciśnieniocentryczną wiarę”, by tak minimalnymi zmianami RR tłumaczyć tak znaczną redukcję częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych. Niektórzy badacze, nawet jeżeli nie podzielali opinii o istnieniu **plejotropowych** własności leków hipotensyjnych, to odrzucili „jedynie słuszną” ciśnieniocentryczną interpretację, podkreślając konieczność kontroli i równoczesnego leczenia pozostałych czynników ryzyka [9–10]. Mimo podobnego wpływu na ciśnienie mierzone na tętnicy ramiennej obie strategie odmiennie wpływały na ciśnienie

centralne [11]. Różnica między ciśnieniem skurczowym zmierzonym na tętnicy ramiennej i w aorcie wzrosła na korzyść leczenia amlodypiną z peryndoprylem w porównaniu z leczeniem atenolem z diuretykiem tiazydowym z 2,7 do 4,3 mm Hg. Większa redukcja centralnego ciśnienia tętna w grupie chorych przyjmujących leki zmniejszające opór obwodowy (amlodypina, peryndopryl), niezauważalna w pomiarach ciśnienia na tętnicy promieniowej, była niezależnym — jakkolwiek słabym — czynnikiem ryzyka niektórych zdarzeń sercowo-naczyniowych [11, 12]. Czy jednak fakt ten tłumaczy wszystkie obserwowane korzyści? Trzeba pamiętać, że amlodypina, niezależnie od efektu hipotensyjnego, u osób z ciśnieniem prawidłowym korzystnie wpływa na blaszkę miażdżycową [13, 14], natomiast nifedipina takiego działania nie wykazuje [15]. U chorych z nadciśnieniem tętniczym amlodypina lepiej zapobiega powikłaniom sercowo-naczyniowym niż walsartan [16], poza tym połączenie amlodypiny z inhibitorami ACE, przy niemal identycznym efekcie hipotensyjnym, było skuteczniejsze od diuretyków tiazydowych łączonych z inhibitorami ACE [17]. Co więcej, werapamil — niedihydropirydynowy antagonistą wapnia — w połączeniu z trandolaprylem (oba leki zmniejszają opór obwodowy) nie obniżał ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych mimo istotnego efektu hipotensyjnego [18]. Spośród inhibitorów ACE wyróżniająca własności naczynioprotekcyjne (antymiażdżycowe), szczególnie w obrębie łożyska wieńcowego, ma peryndopryl [19–21]. Własności te są równie ważne jak efekt hipotensyjny. W metaanalizie oceniającej indywidualne dane z badań ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease*:

PreterAx and Diamicron MR Controlled Evaluation), EUROPA (*EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*), PROGRESS (*Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study*) (n = 29 463) istotna redukcja ryzyka śmiertelności i zdarzeń sercowo-naczyniowych nie korelowała z głębokością efektu hipotensyjnego. Korzystny efekt terapeutyczny obserwowano zarówno przy znacznym, jak i minimalnym efekcie hipotensyjnym [22]. Uwzględniając identyczne obniżenie RR, inhibitory ACE wykazują dodatkową i istotną statystycznie redukcję ryzyka powikłań wieńcowych w porównaniu z sartanami [23] i antagonistami wapnia [24]. Te dodatkowe własności **plejotropowe** powodują, że leki z tej grupy są rekomendowane we wtórnej prewencji niezależnie od współistniejącego nadciśnienia tętniczego [25]. Spośród inhibitorów ACE stosowanych u chorych z nadciśnieniem tętniczym peryndopryl powoduje największą redukcję ryzyka śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej [26]. Obserwowaną w badaniu ASCOT wyjątkową skuteczność połączenia tego leku z amlodypiną potwierdzono także we wtórnej (*post hoc*) analizie badania EUROPA [27]. W grupie leczonej peryndoprylem z amlodypiną względne ryzyko wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych było o 35% niższe (p < 0,01), zaś śmiertelności całkowitej — o 46% (p < 0,01) w porównaniu z chorymi przyjmującymi amlodipinę i placebo [27]. Skuteczność ta w dużej mierze wynika z synergicznych złożonych mechanizmów plejotropowego współdziałania obu leków. Spostrzeżenie to potwierdzają skonstruowane obecnie równania regresji oszacowane na podstawie obniżenia RR u 613 815

chorych z nadciśnieniem tętniczym [4]. Na rycinie 1 zestawiono wartości redukcji ryzyka względnego (RRR, *relative risk reduction*) niektórych punktów końcowych obserwowanych w badaniu ASCOT z wartościami „spodziewanymi” obliczonymi na podstawie standaryzowanego obniżenia ciśnienia o 10 mm Hg [4]. Przy obserwowanej różnicy ciśnienia skurczowego 2,7 mm Hg między obu strategiami terapeutycznymi rzeczwiśta RRR udaru mózgu, zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiac events*) i śmiertelności całkowitej była 3-krotnie większa od wartości wyliczonych na podstawie regresji ze 123 badań, w których oceniano terapię hipotensyjną u 613 815 chorych (ryc. 1). Mimo wielu wątpliwości metodologicznych (mała liczebność podgrupy, nieuwzględnienie wpływu podatności aorty) [12], jeśli przyjmie się obserwowaną w badaniu CAFE (*Conduit Artery Functional Evaluation*) większą (4,3 mm Hg) różnicę ciśnienia w aorcie między obu grupami terapeutycznymi, to „spodziewane” wskaźniki ryzyka pozostaną o połowę mniejsze od rzeczywistych (ryc. 1). Trudno zatem odrzucić istotny wpływ mechanizmów **plejotropowych**.

Badanie ASCOT-BPLA [8] poprzedziła publikacja dotycząca grupy lipidowej badania ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm*) obejmująca 10 305 chorych [28]. W badaniu tym, niezależnie od leczenia hipotensyjnego amlodypiną z peryndoprylem lub atenolem z diuretykiem tiazydowym, chorych podzielono na dwie grupy otrzymujące dodatkowo 10 mg atorwastatyny lub placebo. Ciśnienie tętnicze obniżyło się identycznie w obu grupach ze 164/95 do 138/80 mm Hg, natomiast stężenie cholesterolu



Rycina 1. Redukcja ryzyka względnego (RRR, *relative risk reduction*): leczenie amlodypiną z peryndoprylem w porównaniu z leczeniem atenololem z diuretykiem tiazydowym; MACE (*major adverse cardiac events*) — duże niekorzystne zdarzenia sercowe; ASCOT — *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial*; SBP (*systolic blood pressure*) — ciśnienie skurczowe

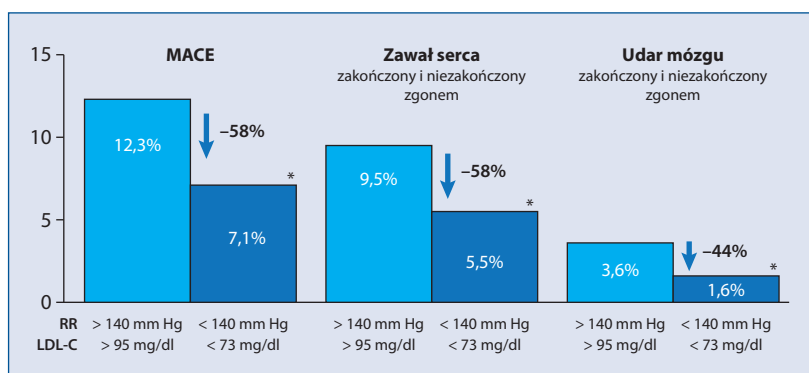
frakcji LDL istotnie się zmniejszyło w grupie leczonej atorwastatiną ze 133 do 90 mg/dl, natomiast grupie przyjmującej placebo praktycznie się nie zmieniło — 133 i 127 mg/dl. **Przy tym samym efekcie hipotensyjnym** dodanie 10 mg atorwastatyny spowodowało istotną redukcję ryzyka pierwotnego punktu końcowego (ryzyko zawału serca niezakończono zgonem i zgonu wieńcowego) o 36% (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,64 [0,50–0,83]), udarów mózgu zakończonych i niezakończonych zgonem — o 27% (HR 0,73 [0,56–0,96]), wystąpienia wszystkich zdarzeń wieńcowych — o 29% HR 0,71 (0,59–0,86) i całkowitej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych — o 21% HR 0,79 (0,69–0,90). Ryzyko śmiertelności całkowitej zmniejszyło się nieistotnie o 13% (HR 0,87 [0,71–1,06]), co częściowo może wynikać z faktu, że wobec niezwykle korzystnych wyników przerwano badanie w grupie lipidowej już po 3,5-letniej obserwacji. Warto przypomnieć, że badanie w grupie ciśnieniowej (porównanie

dwóch strategii hipotensyjnych), zważywszy na wyraźnie niższą śmiertelność w grupie leczonej peryndoprylem z amlodypiną, przerwano po 5,5 roku. W badaniu ASCOT-LLA po raz pierwszy wykazano tak niezwykłą skuteczność kliniczną jednoczesnej terapii hipotensyjnej i hipolipemizującej u chorych z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym i umiarkowanie podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL w surowicy.

TNT, JUPITER (intensywna statynoterapia w prewencji wtórnej lub pierwotnej u osób z nadciśnieniem)

W badaniu TNT (*Treating to New Targets*) u ponad 10 tys. pacjentów z chorobą niedokrwienną serca porównywano wpływ leczenia atorwastatiną w dawce 80 mg z leczeniem atorwastatiną w dawce 10 mg na stężenie lipidów w surowicy i ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [29]. Jedną z analiz *post hoc* badania dotyczyła chorych z nadciśnieniem tętniczym powikłanym chorobą nie-

dokrwienną serca [30]. Spośród 9739 chorych 82% miało kliniczne objawy dławicy piersiowej, 86% przeżyło rewaskularyzację wieńcową, 95% przyjmowało leki hipotensyjne, a 55% było po zawale serca. Czas obserwacji wynosił 5 lat. O rodzaju leczenia hipotensyjnego decydowali lekarze, zaś jego wynik przedstawiano jako nadciśnienie tętnicze dobrze kontrolowane (RR < 140 mm Hg) lub źle kontrolowane (RR > 140 mm Hg). Rezultaty leczenia hipolipemizującego prezentowano w postaci tercyli stężeń cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi: poniżej 73 mg/dl, 74–94 mg/dl, powyżej 95 mg/dl. Na rycinie 2 ukazano wyniki w skrajnych podgrupach. Dobra kontrola RR z jednoczesnym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL (< 70 mg/dl) zmniejsza o połowę częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji osób z powikłanym chorobą niedokrwienną nadciśnieniem. W kolejnej interesującej analizie *post hoc* zaprezentowano wpływ intensywnej statynoterapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie [31]. Nadciśnienie odporne rozpoznawano, gdy ciśnienie skurczowe przekraczało 140 mm Hg, mimo że chory przyjmował trzy leki hipotensyjne, lub wynosiło mniej niż 140 mm Hg, ale chory stosował cztery leki hipotensyjne. Podgrupa ta obejmowała 1112 pacjentów, co stanowiło 11,1% populacji włączonej do badania TNT. Stężenie cholesterolu frakcji LDL u leczonych atorwastatiną w dawce 80 lub 10 mg wynosiło, odpowiednio, 78,6 i 99,4 mg/dl. Tej 20-miligramowej różnicy towarzyszyła 30-procentowa redukcja ryzyka złożonego pierwotnego punktu końcowego (HR 0,70 [0,52–0,93]), zgonów wieńcowych —



Rycina 2. Częstość występowania badanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną w badaniu TNT (*Treating to New Targets*). Porównanie skrajnych podgrup; *różnice istotne statystycznie; MACE (*major adverse cardiac events*) — duże niekorzystne zdarzenia sercowe; RR — ciśnienie tętnicze; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein małej gęstości

o 45% (HR 0,55 [0,32–0,97]), śmiertelności całkowitej — o 32% (HR 0,68 [0,46–1,01]), a wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych — o 17% (HR 0,83 [0,70–0,99]). Wyjściowo średnie RR w całej populacji wynosiło $140,8 \pm 19,2$ mm Hg, natomiast u chorych, którzy nie osiągnęli wartości docelowych (< 140 mm Hg) — $151,4 \pm 12,4$ mm Hg [31]. Wyniki badania TNT wpisują się w powszechnie akceptowany paradygmat konieczności stosowania skojarzonego leczenia hipotensyjnego wspartego leczeniem hipolipemizującym w ramach prewencji powikłań sercowo-naczyniowych. Spośród leków hipotensyjnych szczególnie preferuje się inhibitory ACE. W ostatnich wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym we wczesnym okresie bezobjawowej miażdżycy rekomenduje się stosowanie inhibitorów ACE z antagonistami wapnia oraz statyn odpowiednio do oceny w skali ryzyka sercowo-naczyniowego [32]. Niejako na „przeciwległym biegunie” populacji badania TNT są chorzy zakwalifikowani do badania JUPITER (*Justification for*

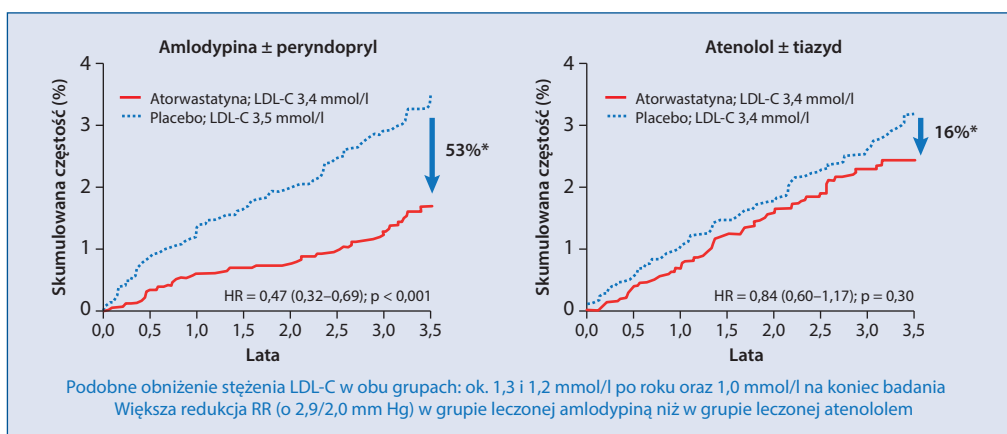
the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) dotyczącego prewencji pierwotnej [33]. W badaniu tym z grupą przyjmującą placebo porównywano wpływ 20 mg rosuwastatyny na stężenia lipidów i reaktywnego białka C oraz ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Chorzy z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (134/80 mm Hg) stanowili 75% całej populacji (10 208/17 802); chorych z niekontrolowanym RR nie włączano do badania. W porównaniu ze stosowaniem placebo redukcja ryzyka złożonego pierwotnego punktu końcowego (wszystkie zdarzenia sercowo-naczyniowe) była większa w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym niż u osób prawidłowym ciśnieniem. Co więcej, u chorych z nadciśnieniem tętniczym redukcja ryzyka była większa w subpopulacji, w której stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło poniżej 50 mg/dl niż u chorych ze stężeniem przekraczającym 50 mg/dl [34]. Wyniki powyższych badań upoważniają do stwierdzenia, że u chorych z nadciśnieniem łagodnym, umiarkowanym, powikłanym i opornym na leczenie dołącze-

nie statyn do terapii hipotensyjnej przynosi znaczące korzyści kliniczne.

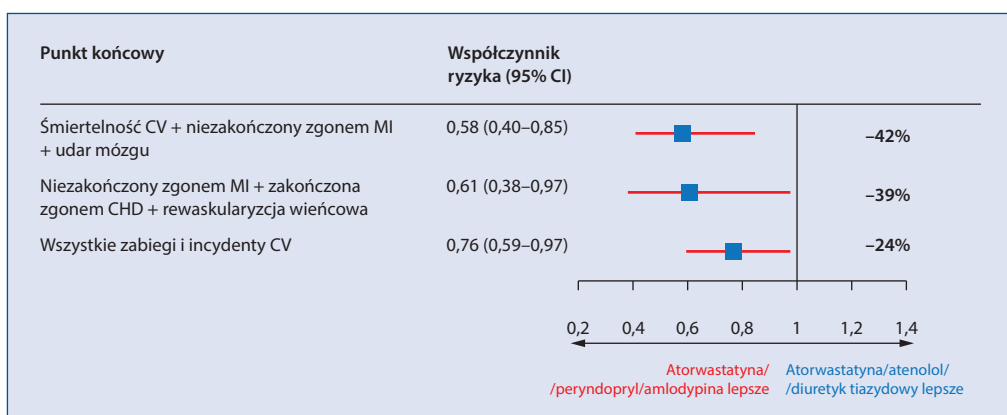
TRIVERAM®

Synergizm działania

Skuteczność kliniczna preparatu *Triveram*® jest oparta na wykorzystaniu hipotensyjnego i plejotropowego połączenia amlodypiny z peryndoprylem, którego następstwem jest zarówno obniżenie RR (efekt hemodynamiczny), jak i bezpośrednie korzystne oddziaływanie na ścianę naczynia (efekt naczynioprotekcyjny). Statyna (atorwastatyna) nie wpływa na wartości RR mierzonego na tętnicy promieniowej ani na ciśnienie centralne [35], natomiast, obniżając stężenie cholesterolu frakcji LDL, wykazuje najsilniejsze działanie przeciwmiażdżycowe. W efekcie synergistycznego działania trzech składników preparatu *Triveram*® uzyskuje się bezpośredni i pośredni wpływ na ścianę naczynia prowadzący do spowolnienia procesu miażdżycowego, a nawet jego remisji poprzez zmniejszenie objętości złogów cholesterolu (*atheroma*) w ścianie naczynia. W badaniu ASCOT-LLA [28] porównywano dwie grupy chorych — leczonych atorwastatyną w dawce 10 mg z przyjmowaniem placebo (n = 10 305), niezależnie od tego, czy terapia hipotensyjna była oparta na amlodypinie z peryndoprylem czy na atenololu z diuretykiem tiazydowym. W kolejnej analizie badania uwzględniono podział na dwie strategie hipotensyjne i w każdej z nich oceniano dodatkowy wpływ atorwastatyny w porównaniu z placebo [36]. Przy minimalnej różnicy ciśnień między obu strategiami (2,9/2 mm Hg) i podobnym obniżeniu w obu grupach stężenia cholesterolu frakcji LDL (1,3 i 1,2 mmol/l) obserwowano



Rycina 3. Badanie ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm*): zawal serca nie zakończony zgonem i zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca (zmodyfikowano na podstawie [36]); *interakcja $p = 0,025$; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein małej gęstości; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; RR — ciśnienie tętnicze



Rycina 4. Porównanie skuteczności leczenia według obu strategii terapeutycznych stosowanych w badaniu ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm*) dotyczące 3792 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i obciążonych ≥ 3 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego $< 6,5$ mmol/l (na podstawie [37]); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; MI (*myocardial infarction*) — zawal serca; CHD (*coronary heart disease*) — choroba wieńcowa

zaskakująco dużą, tj. o 53%, redukcję ryzyka zawału serca zakończonego i niezakończonego zgonem w grupie leczonej peryndoprylem, amlodypiną i atorwastatyną. U chorych leczonych atenolem, diuretykiem tiazydowym i atorwastatyną analogiczna redukcja wynosiła 16% (ryc. 3). Podobnie w analizie *post hoc* badania ASCOT-BPLA porównano chorych leczonych peryndoprylem, amlodypiną i atorwastatyną z leczonymi atenolem, diuretykiem tiazydowym i atorwastatyną [37]. Wszyscy włączeni do analizy pacjenci ($n = 3792$) przez cały okres obserwacji (5,5 roku) pod-

czas każdej wizyty otrzymywali pełną trójlekową terapię (ryc. 4). W grupie leczonej peryndoprylem ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej, zawału serca lub udaru niezakończonego zgonem było obniżone o 42% (HR 0,58 [0,40–0,80]), ryzyko niezakończonego zgonem zawału serca i zgonu z powodu choroby wieńcowej oraz rewaskularyzacji wieńcowej — o 39% (HR 0,61 [0,38–0,97]), zaś ryzyko wystąpienia wszystkich zdarzeń i zabiegów sercowo-naczyniowych — o 26% (HR 0,76 [0,59–0,97]). Również analiza *post hoc* badania EUROPA ujawniła istotnie większą względną

redukcję złożonego punktu końcowego o 46%, śmiertelności całkowitej o 58% i sercowo-naczyniowej o 71% w grupie leczonej peryndoprylem z antagonistą wapnia i lekiem hipolipemizującym w porównaniu z leczeniem opartym tylko na antagoniście wapnia i leku obniżającym stężenie lipidów [37]. Synergistyczne działanie peryndoprylu z amlodypiną i statyną udokumentowano zarówno u chorych z nadciśnieniem tętniczym, jak i osób z ciśnieniem prawidłowym, co oznacza że preparat — uwzględniając wielkość dawek jego składowych — można stosować również

u pacjentów chorobą niedokrwienną serca zarówno przed rewaskularyzacją, jak i po niej [38, 39].

Stężenie LDL-C u chorych z nadciśnieniem tętniczym (docelowe wartości w surowicy)

Nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia są najczęstszymi czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Zarówno nadciśnienie, jak i hipercholesterolemia są, obok nikotynizmu, czynnikami modyfikowalnymi, na podstawie których ocenia się ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej w skali SCORE. Nadciśnienie tętnicze jest chorobą nieuleczalną. Powyższe trzy aksjomaty w logice leczenia zapobiegającego zdarzeniom sercowo-naczyniowym nakazują rzetelną kontrolę RR i stężenia cholesterolu frakcji LDL, przy równoczesnym wyeliminowaniu palenia tytoniu. W wytycznych ESC dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej [32] u chorych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów wapnia i statyn od najwcześniejszego okresu — już na etapie bezobjawowej miażdżycy. W ostatnich amerykańskich zaleceniach, w których obniżono wartości graniczne (130/80 mm Hg) rozpoznania choroby nadciśnieniowej, trudno nie zauważyć prewencyjnego uzasadnienia dla tej zmiany [40]. Potwierdzają to obserwacje kliniczne zmian miażdżycowych w obrębie tętnic wieńcowych nawet u chorych z kontrolowanymi klasycznymi czynnikami ryzyka i RR poniżej 120/80 mm Hg („subkliniczna postać miażdżycy”) [41]. W tym samym kierunku zmierza dyskusja nad zasadnością coraz wcześniejszego wdrażania statyn (u pacjentów je tolerujących) w celu uniknięcia zarówno powikłań sercowo-naczyniowych,

jak i kosztów leczenia powikłań w przyszłości [42, 43]. Jak wyżej wspomniano, intensywna statynoterapia umożliwia nawet remisję zmian miażdżycowych. Remisja ta jest możliwa, gdy wartość cholesterolu frakcji LDL zmniejsza się poniżej 70–75 mg/dl [44, 45]. Najlepsze rezultaty obserwuje się w przypadku wczesnych zmian miażdżycowych, tj. blaszek miękkich [46], a najgorsze — w przypadku starych zaawansowanych zmian, gdy w obrazie morfologicznym dominuje uwapnienie [47]. W kontekście powyższych rozważań słynny imperatyw terapeutyczny „im niżej, tym lepiej” dla chorych z nadciśnieniem powinien brzmieć „im niżej, tym lepiej — i to jak najwcześniej”. Nie ma wątpliwości, że rekomendowane obecnie stężenia cholesterolu frakcji LDL u chorych z nadciśnieniem tętniczym przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego mają już historyczne znaczenie [48]. Rekomendacje te oparto na klasyfikacji nadciśnienia wyróżniającej ciśnienie wysokie prawidłowe (obecnie już nadciśnienie 1. stopnia) oraz nadciśnienie 1., 2. i 3. stopnia, obecności czynników ryzyka, powikłań narządowych, cukrzycy, niewydolności nerek i jawnej klinicznie choroby układu sercowo-naczyniowego. Proponowane wartości docelowe cholesterolu frakcji LDL, zależnie od możliwych konfiguracji klinicznych, współistniejących czynników ryzyka i wysokości RR, wahają się od 115 do 70 mg/dl. Zaskakuje fakt, że dla chorych nieobciążonych czynnikami ryzyka ani powikłaniami narządowymi w nadciśnieniu utrwalonym 1. stopnia (140–159/90–99 mm Hg), 2. stopnia (160–179/100–109 mm Hg) i 3. stopnia (> 180/110 mm Hg) nie rekomenduje się żadnych docelowych wartości. Autorzy nie docenili faktu, że nadciśnienie tętnicze jest najczęstszą przyczy-

ną powikłań sercowo-naczyniowych, poza tym jest chorobą nieuleczalną, w której wieloletnia dobra kontrola RR nie eliminuje ryzyka rezydualnego [41, 49]. Wydaje się, że w kolejnych wytycznych pojawią się nowe wartości docelowe cholesterolu frakcji LDL. Mój głos w dyskusji sprowadza się do prostej propozycji: u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od stopnia choroby i liczby dodatkowych czynników ryzyka, stężenie cholesterolu frakcji LDL powinno wynosić poniżej 100 mg/dl. U pozostałych chorych z nadciśnieniem i powikłaniami narządowymi, przewlekłą niewydolnością nerek (stopień 3. i > 4.), cukrzycą lub jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego stężenie cholesterolu frakcji LDL powinno wynosić poniżej 70 mg/dl. Niewykluczone, że w najbliższej przyszłości wartości te mogą być jeszcze obniżone (pod warunkiem tolerancji statyn) do poziomu 50 mg/dl. Najpoważniejszymi kandydatami do uzyskania tych wartości są chorzy z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą oraz jawną klinicznie chorobą układu sercowo-naczyniowego. W mojej propozycji strategia leczenia hipolipemizującego jest oparta tylko na dwóch wartościach (100 i 70 mg/dl), a kwalifikacja do jednej z kategorii bardzo prosta. Zawartość atorwastatyny w preparacie *Triveram*[®] wynosi 20 lub 40 mg i przy tych dawkach można się spodziewać obniżenia wyjściowych wartości cholesterolu frakcji LDL, odpowiednio, o 43 i 49% [50]. W ostatnich badaniach, służących ocenie rezultatów intensywnej terapii hipolipemizującej, dowiedziono, że nawet bardzo niskiemu stężeniu cholesterolu frakcji LDL (< 20 i 10 mg/dl) przez ponad 2 lata nie towarzyszył istotny wzrost częstości powikłań w porównaniu z pacjentami

ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL 100 i więcej mg/dl [51]. Jak się wydaje, nie niskie wartości cholesterolu frakcji LDL (*per se*), ale osobnicza reakcja na statynę jest przyczyną powikłań, dlatego w przypadku dobrej tolerancji leków intensywne leczenie hipolipemizujące jest uzasadnione. W 2013 roku w amerykańskich wytycznych dotyczących leczenia hipolipemizującego rekomenduje się zmniejszenie dawki statyny, ale nie odstawienie leku, jeżeli stężenie cholesterolu frakcji LDL w dwóch kolejnych badaniach laboratoryjnych wynosi poniżej 40 mg/dl [52].

Uwagi praktyczne

Zróznicowane dawki składowych preparatu *Triveram*[®] umożliwiają dostosowanie leku zarówno do różnych wartości RR, jak i stężenia cholesterolu frakcji LDL. Jedna tabletką tego preparatu, zastępując konieczność przyjmowania trzech osobnych, zwiększa skłonność chorych do współpracy o około 66% [53]. Co więcej, zalecany reżim zażywania leku — jedna tabletką rano (po śniadaniu) — minimalizuje liczbę dni bez leku u „zapominalskich” pacjentów [54]. Wielu lekarzy rekomendujących od lat podawanie statyn na noc obecnie ma wątpliwości co do zalecań rannego przyjmowania preparatu *Triveram*[®]. W badaniach farmakologicznych dowiedziono, że niezależnie od porannego lub wieczornego podawania 40 mg atorwastatyny efekt hipolipemizujący jest identyczny [55]. Wielu chorym z nadciśnieniem tętniczym towarzyszy upośledzona funkcja nerek. Konieczność stosowania u nich przewlekłego leczenia hipolipemizującego wiąże się z problemem wyboru odpowiedniej statyny. Spośród dwóch najsilniejszych statyn, rosuwastatyny i atorwastatyny,

tę pierwszą charakteryzuje nieco większy efekt hipolipemizujący, a tę drugą — działanie nefroprotektoryjne [57]. Wybór atorwastatyny jest zatem bardziej korzystny w przypadku wieloletniego leczenia hipolipemizującego u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

OSWIADCZENIE

Niniejszy artykuł został przygotowany przy wsparciu finansowym firmy Servier Polska Sp. z o.o.

PIŚMIENNICTWO

1. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol.* 2016; 74(3): 213–223, doi: 10.5603/KP.2016.0029, indexed in Pubmed: 27004543.
2. Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individuals absolute cardiovascular risk. *Lancet.* 2005; 365(9457): 434–441, doi: 10.1016/S0140-6736(05)17833-7, indexed in Pubmed: 15680460.
3. Opie L. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2014; 384(9943): 591–598, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61212-5, indexed in Pubmed: 25131978.
4. Eltehad D, Emdin CA, Kiran A. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387(10022): 957–967, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8, indexed in Pubmed: 26724178.
5. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012; 380(9841): 581–590, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5, indexed in Pubmed: 22607822.
6. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(20): 2071–2082, doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.021, indexed in Pubmed: 25193393.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction

in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2): 119–177, doi: 10.1093/eurheartj/ehx393, indexed in Pubmed: 28886621.

8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9489): 895–906, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1, indexed in Pubmed: 16154016.
9. Sever PS, Poulter NR. Management of hypertension: is it the pressure or the drug? Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation.* 2006; 113(23): 2754–2774, doi: 10.1161/circulationaha.105.588020.
10. Staessen JA, Thijs L, Li Y, et al. Beyond blood pressure' means multiple risk factor intervention, not pleiotropic antihypertensive drugs. *Curr Opin Cardiol.* 2007; 22(4): 335–343, doi: 10.1097/HCO.0b013e3281eb8e8d, indexed in Pubmed: 17556887.
11. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006; 113(9): 1213–1225, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496, indexed in Pubmed: 16476843.
12. Tykarski A, Grajek S. Badanie CAFE — komentarz. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2006; 10: 411.
13. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation.* 2000; 102(13): 1503–1510, indexed in Pubmed: 11004140.
14. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292(18): 2217–2225, doi: 10.1001/jama.292.18.2217, indexed in Pubmed: 15536108.
15. Lüscher TF, Pieper M, Tendera M, et al. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. *Eur Heart J.* 2009; 30(13): 1590–1597, doi: 10.1093/eurheartj/ehp151, indexed in Pubmed: 19474053.

16. Mehlum M, Liestol K, Julius S, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363(9426): 2022–2031, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9), indexed in Pubmed: 15207952.
17. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359(23): 2417–2428, doi: [10.1056/NEJMoa0806182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806182), indexed in Pubmed: 19052124.
18. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(21): 2805–2816, doi: [10.1001/jama.290.21.2805](https://doi.org/10.1001/jama.290.21.2805), indexed in Pubmed: 14657064.
19. Grajek S. The landscape after PEACE: do all ACE inhibitors act in an identical way? *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(2): 265–274, doi: [10.1185/030079906X80512](https://doi.org/10.1185/030079906X80512), indexed in Pubmed: 16466598.
20. Bruining N, de Winter S, Roelandt JR, et al. EUROPA/PERSPECTIVE Investigators. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron Artery Dis*. 2009; 20(6): 409–414, doi: [10.1097/MCA.0b013e32832fa9b8](https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32832fa9b8), indexed in Pubmed: 19641457.
21. Zhuo JL, Mendelsohn F, Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT1 receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension*. 2002; 39(2): 634–638, doi: [10.1161/hy0202.103417](https://doi.org/10.1161/hy0202.103417).
22. Brugts JJ, Ninomiya T, Boersma E, et al. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur Heart J*. 2009; 30(11): 1385–1394, doi: [10.1093/eurheartj/ehp103](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp103), indexed in Pubmed: 19346520.
23. Neal B, Turnbull F, Neal B, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2007; 25(5): 951–958, doi: [10.1097/HJH.0b013e3280bad9b4](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3280bad9b4), indexed in Pubmed: 17414657.
24. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*. 2005; 46(2): 386–392, doi: [10.1161/01.HYP.0000174591.42889.a2](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000174591.42889.a2), indexed in Pubmed: 16009786.
25. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305(9): 913–922, doi: [10.1001/jama.2011.250](https://doi.org/10.1001/jama.2011.250), indexed in Pubmed: 21364140.
26. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis K KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012; 33(16): 2088–2097, doi: [10.1093/eurheartj/ehs075](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075), indexed in Pubmed: 22511654.
27. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. EUROPA Investigators. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J*. 2010; 159(5): 795–802, doi: [10.1016/j.ahj.2009.12.042](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.12.042), indexed in Pubmed: 20435188.
28. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. 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(9364): 1149–1158, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0), indexed in Pubmed: 12686036.
29. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(14): 1425–1435, doi: [10.1056/NEJMoa050461](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461), indexed in Pubmed: 15755765.
30. Kostis JB, Breazna A, Deedwania PC, et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. The benefits of intensive lipid lowering in patients with stable coronary heart disease with normal or high systolic blood pressure: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10(5): 367–376, indexed in Pubmed: 18453796.
31. Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Lipid lowering in patients with treatment-resistant hypertension: an analysis from the Treating to New Targets (TNT) trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(27): 1801–1808, doi: [10.1093/eurheartj/ehs315](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs315), indexed in Pubmed: 23990605.
32. Piepoli MF, Hoes A, Agewall S, et al. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiol Pol*. 2016; 74(9): 821–936, doi: [10.5603/kp.2016.0120](https://doi.org/10.5603/kp.2016.0120).
33. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359(21): 2195–2207, doi: [10.1056/NEJMoa0807646](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646), indexed in Pubmed: 18997196.
34. Hsia J, MacFadyen J, Monyak J, et al. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(16): 1666–1675, doi: [10.1016/j.jacc.2010.09.082](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.082).
35. Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK, et al. CAFE and ASCOT Investigators. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation*. 2009; 119(1): 53–61, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785915](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785915), indexed in Pubmed: 19103995.
36. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006; 27(24): 2982–2988, doi: [10.1093/eurheartj/ehl403](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl403).
37. Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ. Triple combination therapy for global cardiovascular risk: atorvastatin, perindopril, and amlodipine. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16(4): 241–253, doi: [10.1007/s40256-016-0175-2](https://doi.org/10.1007/s40256-016-0175-2), indexed in Pubmed: 27256435.
38. Fox KM, Bertrand ME, Remme WJ, et al. EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reducing risk of cardiac events in patients with revascularized coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007; 153(4): 629–635, doi: [10.1016/j.ahj.2007.01.032](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.01.032), indexed in Pubmed: 17383303.
39. Hoang Vu, Alam M, Addison D, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in coronary artery disease without heart failure in the modern statin era: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30(2): 189–198, doi: [10.1007/s10557-016-6652-7](https://doi.org/10.1007/s10557-016-6652-7), indexed in Pubmed: 26861251.
40. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/ AAPA/ABC/ACPM/AGS/ /APhA/ASH/ASPC/NMA/ PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017; pii: S0735-1097(17): 41519–1, doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006), indexed in Pubmed: 29146535.
41. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(24): 2979–2991, doi: [10.1016/j.jacc.2017.10.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.024), indexed in Pubmed: 29241485.
42. Heller DJ, Coxson PG, Penko J, et al. Evaluating the impact and cost-effectiveness of statin use guidelines for primary prevention

- of coronary heart disease and stroke. *Circulation*. 2017; 136(12): 1087–1098, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027067](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027067), indexed in Pubmed: 28687710.
43. Hayward RA. When to start a statin is a preference-sensitive decision. *Circulation*. 2017; 136(12): 1099–1101, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029808](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029808), indexed in Pubmed: 28923904.
44. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(5): 495–507, doi: [10.1016/j.jacc.2015.05.065](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.065), indexed in Pubmed: 26227186.
45. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38(32): 2459–2472, doi: [10.1093/eurheartj/ehx144](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144), indexed in Pubmed: 28444290.
46. Ueda H, Harimoto K, Tomoyama S, et al. Association between cardiovascular risk factors and the presence of coronary plaque in a zero or low coronary artery calcium score. *Int J Cardiol*. 2011; 147(3): 475–477, doi: [10.1016/j.ijcard.2011.01.026](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.026), indexed in Pubmed: 21292335.
47. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K, et al. Coronary artery calcification and changes in atheroma burden in response to established medical therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(2): 263–270, doi: [10.1016/j.jacc.2006.10.038](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.038), indexed in Pubmed: 17222740.
48. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego — wersja skrócona. *Kardiol Pol*. 2015; 73(8): 676–700, doi: [10.5603/kp.2015.0157](https://doi.org/10.5603/kp.2015.0157).
49. Blacher J, Evans A, Arveiler D, et al. PRIME Study Group. Residual coronary risk in men aged 50–59 years treated for hypertension and hyperlipidaemia in the population: the PRIME study. *J Hypertens*. 2004; 22(2): 415–423, indexed in Pubmed: 15076202.
50. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016; 388(10059): 2532–2561, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5), indexed in Pubmed: 27616593.
51. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017; 390(10106): 1962–1971, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0), indexed in Pubmed: 28859947.
52. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Reprint: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2013 [Epub ahead of print]; 63(25 Pt B): e1–2934, doi: [10.1016/j.jacc.2013.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002), indexed in Pubmed: 24220503.
53. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005; 165(10): 1147–1152, doi: [10.1001/archinte.165.10.1147](https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147), indexed in Pubmed: 15911728.
54. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008; 336(7653): 1114–1117, doi: [10.1136/bmj.39553.670231.25](https://doi.org/10.1136/bmj.39553.670231.25), indexed in Pubmed: 18480115.
55. Cilla DD, Gibson D, Whitfield L, et al. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol*. 2013; 36(7): 604–609, doi: [10.1002/j.1552-4604.1996.tb04224.x](https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1996.tb04224.x), indexed in Pubmed: 8844442.
56. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(3): 181–190, doi: [10.1016/S2213-8587\(14\)70246-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70246-3), indexed in Pubmed: 25660356.