

Kombinační léčba perindopril/atorvastatin – cesta k účinnému snížení KV rizika pacientů s hypertenzí a dyslipidemií

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., MUDr. Jan Novák

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU

Časná kompenzace kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů (RF), simultánní intervence a adherence k léčbě jsou základem KV prevence. Arteriální hypertenze (AH) a hypercholesterolemie (HCHL) se často vyskytují společně, jejich KV riziko se násobí, ale na druhé straně současná antihypertenzní a hypolipidemická léčba významně synergicky toto riziko snižuje. Fixní kombinace inhibitoru ACE (ACEi) a statinu je nejvýhodnější kombinací v léčbě AH a HCHL v primární i sekundární prevenci KV onemocnění. Od října 2019 máme na trhu novou fixní kombinaci perindoprilu s atorvastatinem, která umožňuje včasnou intervenci dvou nejvýznamnějších rizikových faktorů KV nemocí.

Klíčová slova: hypertenze, dyslipidemie, kardiovaskulární nemoci, perindopril, atorvastatin, kombinační léčba.

Combination therapy with perindopril and atorvastatin – an effective method to reduce cardiovascular risk in patients with hypertension and dyslipidaemia

Early control of cardiovascular (CV) risk factors, simultaneous interventions, and adherence to treatment are the mainstay of CV prevention. Arterial hypertension and hypercholesterolaemia often co-occur, with their CV risk being multiplied, but on the other hand, concomitant antihypertensive and lipid-lowering therapy reduces this risk significantly synergistically. A fixed combination of an ACE inhibitor and a statin is the most convenient combination in treating arterial hypertension and hypercholesterolaemia in both primary and secondary prevention of CV disease. Since October 2019, a novel fixed combination of perindopril and atorvastatin has been available on the market, allowing early intervention for the two most important risk factors of CV diseases.

Key words: hypertension, dyslipidemia, cardiovascular diseases, perindopril, atorvastatin, combination therapy.

Kardiovaskulární onemocnění stojí stále na prvním místě jako nejvýznamnější příčina úmrtí. V období mezi roky 1985–2012 došlo v české populaci k významnému snížení úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční o více než 50 % u mužů a o 43 % u žen. Mortalita z KV příčin klesla u mužů, ale i u žen, v průměru o 52 %. Na těchto povzbudivých výsledcích se podílela jak léčba akutních stavů, tak preventivní nefarmakologická i farmakologická opatření (1).

Výsledky studií EUROASPIRE I–V, které proběhly v letech 1995–2017, však nejsou zcela uspokojivé. Velký potenciál je v úpravě životosprávy našich pacientů, ale i v nedostatečné léčbě hy-

pertenze, dyslipidemie, diabetes mellitus a dalších rizikových faktorů KV onemocnění (2).

Na tuto situaci se snažíme v nových doporučeních pro diagnostiku a léčbu hypertenze a léčbu dyslipidemie reagovat. Vzhledem k tomu, že v posledních 20 letech nemáme nové léky na léčbu vysokého krevního tlaku (TK), tak nám nezbývá než přicházet s novými kombinacemi, především fixními, abychom zlepšili adherenci pacientů k léčbě a tím zvýšili její účinnost (3). Zhruba 80 % hypertoniků má ovšem další RF, především metabolické: HCHL, obezitu, diabetes mellitus a někteří mají kumulaci těchto RF, tedy metabolický syndrom. Léčba dyslipidemie má v posledních letech úžasně

úspěchy. U pacientů, kde nelze dosáhnout snížení LDL-cholesterolu (LDL-c) při léčbě statiny v první linii, lze do kombinace předepsat ezetimib nebo monoklonální protilátky PCSK9 (proteinové konvertázy subtilisin/kexin typ 9) (4).

Hypertenze a hypercholesterolemie

Až 70 % pacientů s hypertenzí má současně zvýšenou hladinu cholesterolu, která pacientům s hypertenzí zdvojnásobuje KV riziko. V léčbě těchto dvou RF máme dva zcela zásadní problémy:

■ Bohužel, v léčbě pacientů s hypertenzí, ale i hypercholesterolemií, se nám nedaří

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., miroslav.soucek@fnusa.cz

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 664/53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(2): 93–96

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 7. 4. 2020

Tab. 1. Vysoce riziková jedinci TK kolem 130/80 mmHg

■ diabetes mellitus, metabolický syndrom
■ renální dysfunkce, proteinurie
■ stav po cévní mozkové příhodě, infarktu myokardu

dosáhnout cílových hodnot, které se v posledních doporučeních ještě zpřísňují (3, 4).

- U obou RF je problém, že pacienti nedodržují režimová a léčebná opatření, především jsou to mladší jedinci v primární prevenci.

Cílové hodnoty

Obecným cílem léčby hypertenze je snížit riziko vzniku KV příhod. Proto kromě snížení TK vždy zvažujeme režimové či farmakologické ovlivnění dalších RF. Co se týká cílového TK v ordinaci, je obecnou zásadou jej snížit pod hodnotu 140/90 mmHg u všech pacientů s hypertenzí. Pokud nemocný toleruje nižší hodnoty TK, lze léčbu ponechat. Ve studiích zabývajících se přísnou kontrolou TK u zvláště rizikových nemocných (tab. 1), byly hodnoty TK dosažené léčbou velmi rozdílné, a proto u nich nelze jednoznačně určit hodnotu cílového TK. Předpokládáme, že cílová hodnota TK se pohybuje kolem 130/80 mmHg. Cílový TK při domácím měření či automatickým měření v ordinaci není zcela jasný, za vhodnou hodnotu lze považovat TK < 135/85 mmHg, v případě 24h ambulantního monitorování krevního tlaku (AMTK) je cílovým TK průměrný TK < 130/80 mmHg. V klinické praxi se musíme zaměřit především na hypertenzi 1. stupně (140–159/90–99 mmHg), kde máme nejpočet-

nější skupinu hypertoniků (kolem 60%) a s farmakologickou léčbou často vyčkááme. Čím déle a účinně léčíme TK, tím lepší je prevence KV příhod. V současné době méně než 50 % hypertoniků dosahuje cílového klinického TK pod 140/90 mmHg (3).

V léčbě pacientů s hypercholesterolemií nám v klinické praxi jde také nejenom o dosažení cílových hodnot LDL-c, ale vždy, a to především, o snížení KV rizika. Cílové hodnoty v léčbě dyslipidemie se změnilly k nižším hodnotám podle klasifikace KV rizika.

Špatná adherence k léčbě

Téměř 50 % pacientů nedodrží nefarmakologická opatření a nebere léky, tak, jak jsou předepsány. Adherence k preventivní léčbě je mezi obecnou populací jednou z nejhorších. Pacienti jsou prakticky bez obtíží, a především mladší jedinci s vidinou celoživotní léčby selhávají. Navíc některé nepravdy kolující kolem léčby hypolipidemiky ve sdělovacích prostředcích tuto situaci ještě zhoršují.

Terapeutické ovlivnění arteriální hypertenze

Lékem první volby v léčbě AH a HCHL nebo aterogenní dyslipidemie by měl být inhibitor RAS, tj. ACEi (inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu) nebo inhibitor AT1 receptorů pro angiotenzin II. Ve studii SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) s více než 1 500 pacienty s akutním koronárním syndromem se zjistilo, že léčba zofenopilem

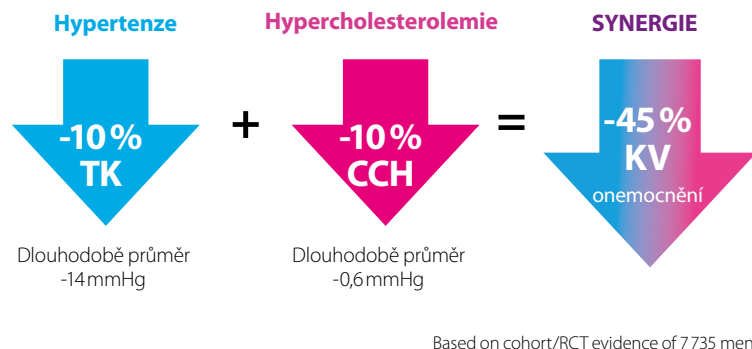
vedla k větší redukci fatálních i nefatálních KV příhod u pacientů s HCHL ve srovnání s pacienty s normální hladinou cholesterolu (5). Bylo opakovaně prokázáno, že inhibitory RAS samostatně nebo v kombinaci s blokátory kalciových kanálů (BKK) jsou velmi účinné na redukci TK u pacientů s dalšími metabolickými poruchami lipidů nebo glukózy. Inhibitory ACE vedou k poklesu TK snížením periferního cévního odporu. Na rozdíl od přímých vazodilatačních látek i BKK dihydropyridinového typu nevedou ke zrychlení tepové frekvence. Na vazodilatačním účinku ACEi se podílí několik složek a mechanismus účinku je komplexní. Snižují koronární rezistenci, mají antiadrenergní účinek, zvyšují sekreci bradykininu a snižují dotížení levé komory srdeční. Výhodné je jejich hemodynamické působení, snižují totiž periferní cévní odpor bez reflexní tachykardie. Příznivě ovlivňují ledviny, kde dochází k dilataci především eferentních arteriol, klesá proteinurie a zpomalují progresi diabetické nefropatie. Inhibitory ACE mají kardioprotektivní účinek, který se projevuje tím, že vedou nejen k regresi hypertrofie myokardiální svaloviny u hypertenze, ale i regresi zmnoženého intersticiálního a perivaskulárního kolagenu u hypertrofického srdce. Inhibitory ACE vedou též k regresi hypertenzních cévních změn, včetně změn v drobných koronárních tepénkách u esenciální hypertenze. Průtok krve životně důležitými orgány (mozek, srdce, ledviny) se nemění, nebo má spíš tendenci se zvyšovat. Zvyšuje se i poddajnost velkých tepen, vedoucí k dalšímu poklesu aortální impedance a srdečního dotížení. Cílem naší snahy je tedy,

Tab. 2. Kategorie kardiovaskulárního rizika

Velmi vysoké riziko	Vysoké riziko	Střední riziko	Nízké riziko
<ul style="list-style-type: none"> ■ klinicky anebo zobrazovací metodou prokázané KV onemocnění aterosklerotické etiologie (ASKVO); ASKVO zahrnuje předchozí AKS (IM nebo nestab. AP), stabilní AP, koronární revaskularizace (PCI, CABG a jiné arteriální revaskularizace), CMP a TIA a ICHDK, za ASKVO jednoznačně prokázané zobrazovací metodou považujeme nález nemoci více koronárních tepen se stenózou 2 velkých epikardiálních tepen > 50 %, nebo významné AS změny karotid detekované ultrasonograficky ■ DM s orgánovým postižením (mikroalbuminurie, retinopatie nebo neuropatie) anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF; časně vzniklý DMIT s dobou trvání > 20 let ■ CKD 4. a 5. stupně (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ■ vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 10 % ■ FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem 	<ul style="list-style-type: none"> ■ významné zvýšení izolovaného rizikového faktoru, zejména T-C > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l nebo TK ≥ 180/110 mmHg ■ pacienti s FH bez dalších velkých rizikových faktorů ■ pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥ 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem ■ CKD 2. a 3. stupně (eGFR 30–59 l/min/1,73 m²) ■ vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 5 % a < 10 % 	<ul style="list-style-type: none"> ■ mladí pacienti (s DMIT do 35 let věku; DM2T do 50 let věku) s trváním diabetu < 10 let, bez dalších rizikových faktorů ■ vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 1 % a < 5 % 	<ul style="list-style-type: none"> ■ vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE < 1 %

Tab. 3. Cílové hodnoty LDL-c (mmol/l)

Nízké riziko	Středně zvýšené riziko	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
< 3,0	< 2,6 a současně pokles nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,8 a současně pokles nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,4 a současně pokles nejméně o 50 % hodnoty před léčbou

Obr. 1. Souběžná léčba hypertenze a dyslipidemie redukuje riziko KV onemocnění

Upraveno dle Emberson J, et al. Eur Heart J. 2004; 25(6): 484–491.

nejen snížit TK, ale i celkovou redukci KV rizika s ohledem na progresi aterosklerózy.

Terapeutické ovlivnění hypercholesterolemie

Na základě všech statinových studií provedených za posledních 30 let mají statiny v primární i sekundární prevenci KV nemocí nejvyšší úroveň důkazů (A) a nejvyšší třídu doporučení (7). Snížení LDL-c o 1 mmol/l vede k významnému snížení mortality o 10 %, koronární mortality o 20 %, rizika pro velké koronární příhody o 23 % a rizika cévní mozkové příhody o 17 % (8). V současné době existují důkazy, že také kombinace statinu s ezetimibem, která snižuje LDL-c, snižuje KV riziko (studie IMPROVE-IT) (9), stejně jako kombinace statinu s inhibitory PCSK9 či inhibitory PCSK9 podávané v monoterapii. Evolocumab a alirocumab jsou hypolipidemika s nejsilnějším účinkem, protože snižují LDL-c v průměru o 60 % v závislosti na dávce (10, 11). Primárním cílem léčby dyslipidemie je stále LDL-ch a jeho cílové hodnoty. V nových evropských doporučených postupech pro léčbu dyslipidemie z roku 2019 jsou uvedeny nové definice pro stratifikaci celkového KV rizika (tab. 2), nově cílové hodnoty pro LDL-c (tab. 3). Vliv statinů na TK byl také v minulosti sledován, ale výsledky nejsou přesvědčivé. Metaanalýza 40 menších prospektivních kontrolovaných randomizovaných studií ukázala malý, ale významný účinek statinů na snížení TK. Systolický TK klesl při léčbě statiny v průměru o 2,62 mmHg ($p \geq 0,001$) a diastolický TK o 0,94 mmHg ($p \geq 0,001$) (12). Metaanalýza velkých prospektivních studií tento účinek neprokázala. Je však třeba vzít v úvahu, že velké statinové studie nebyly vytvořeny pro primární sledování vlivu statinů na TK, pozornost nebyla věnována

ani metodice měření TK, ani nebyly vzaty v úvahu rozdílnosti v léčbě hypertenze apod. I když není zcela objasněno, zda statiny ovlivňují TK, některé studie prokazují vliv statinů na regresi orgánových změn u hypertoniků, např. oddalují renální poškození a snižují proteinurii (13). Ve studii EASY-FIT se prokázala větší stabilizace koronárních plátů dávkou 20 mg atorvastatinu ve srovnání s dávkou 5 mg (14).

Časně ovlivnění hypertenze a hypercholesterolemie

U mladších pacientů v primární prevenci vidáme současný výskyt arteriální hypertenze a dyslipidemie, dvou diagnóz, kdy pacient je zcela bez obtíží, obvykle není ochoten své nové nemoci přijmout a adekvátně léčit. Vzhledem ke špatné complianci mladých pacientů je třeba s pacientem rozebrat patogenezi aterosklerózy a její dopady na rozvoj KV příhod, vliv vhodných režimových opatření a případně léčby. Včasná identifikace rizikového pacienta a stejně tak brzká intervence RF je stále základem péče o naše pacienty. Klasifikace KV rizika je uvedena v tab. 2. Základem léčby je adekvátní úprava životního stylu (úprava jídelníčku, fyzická aktivita). Pokud touto cestu nedosáhneme požadovaných cílových hodnot, musíme zahájit vhodnou farmakologickou léčbu. Pokud pečujeme o jedince s několika rizikovými faktory aterosklerózy současně, situace je o to složitější. Samotná léčba arteriální hypertenze a dyslipidemie, tedy pouze dvou RF, vyžaduje často podávání více účinných látek. V takovém případě se skutečně často potýkáme se špatnou adherencí k léčbě, jakkoli správně indikované, což výrazně limituje žádoucí pozitivní efekt. Dlouhodobě správné užívání racionálně volené farmakoterapie se také snažíme

podpořit volením dobře tolerované léčby, kterou lze při dobrém efektu podávat ve formě fixní kombinace kdykoliv je taková forma k dispozici. Omezení počtu tablet, které pacient užívá, se promítne do zlepšení adherence a následně lepšího dosahování léčebných cílů ve srovnání s podáváním totožných účinných látek zvlášť.

Souběžná terapie hypertenze a hypercholesterolemie

První důkazy o možné léčbě hypertenze a HCHL současně přináší studie ASCOT-LLA (Lipid Lowering Arm). Kombinace atorvastatinu s modernější kombinovanou léčbou hypertenze vedla k významnému poklesu incidence nefatálního infarktu myokardu a úmrtí na podkladě ischemické choroby srdeční o 53 %, zatímco přidání atorvastatinu k diuretikum a betablokátoru nemělo téměř žádný význam. Přínos této trojkombinace byl potvrzen i po prodloužení studie o dalších 2,2 roků (15). Účinek trojkombinace statinu, ACEi a BKK, byl také sledován v post-hoc analýze studie EUROPA, do níž byli zařazení nemocní se stabilní ischemickou chorobou srdeční. Přidání perindoprilu nebo placebo pacientům léčeným BKK a hypolipidemikem ukázalo, že perindopril s BKK a statinem vedl k poklesu KV úmrtí, infarktu myokardu nebo srdeční zástavy o 46 %. Dále došlo v této skupině k poklesu celkové mortality o 58 %, a KV mortality dokonce o 71 %. Studie EUROPA prokázala výhody léčby účinnou látkou perindopril u všech nemocných s ischemickou chorobou srdeční a bez známek srdečního selhání (16).

V posledních letech máme k dispozici stále více tablet s fixní kombinací kardiiovaskulárně protektivních léků. Fixní kombinace antihypertenziv (fixní kombinace dvou účinných látek např. ACEi/AT1 blokátor + thiazidové diuretikum, ACEi + indapamid, ACEi/AT1 blokátor + BKK, betablokátor + BKK, ale také tři účinné látky: perindopril + amlodipin + indapamid). Také přibývá kombinací hypolipidemik a také kombinace dvou rozdílných účinných látek k ovlivnění různých RF. U pacientů se současným výskytem hypertenze a HCHL je vhodné zahájit léčbu obou RF současně. Již řadu let využíváme fixní kombinaci amlodipinu s atorvastatinem a nově fixní kombinaci perindoprilu s atorvastatinem. Zahájení takovéto kombinací léčby by mělo nastat ještě před rozvojem ireverzibilních aterosklerotických změn. Dřívější intervence přináší pacientovi velmi

významnou redukci KV rizika. Pouze 10% snížení TK a současný 10% pokles HCHL vede ke snížení rizika KV onemocnění o celých 45 % (obrázek 1) (17). Zlepší se také compliance a perzistence pacienta k celoživotní terapii. Naprosto zásadní je tedy rychlá diagnostika a včasná zahájení léčby.

Euvascor – nová fixní kombinace

Nová fixní kombinace léčiv sloužící k intervenci dvou nejdůležitějších a nejčastějších RF aterosklerotických KV onemocnění přišla na náš trh v roce 2019. Přípravek Euvascor obsahuje 5 až 10 mg perindoprilu a 10 až 40 mg atorvastatinu, tedy účinné látky, které jistě není třeba představovat. Tyto molekuly patří k nejčastěji indikovaným léčivům v klinické praxi, které mají skvěle dokumentované pozitivní účinky na poli KV prevence. Navíc působí synergicky na úrovni cévní stěny (stabilizace aterosklerotického plátu a zpomalení progresu aterosklerózy), ale i na úrovni sledovaných klinických ukazatelů (ovlivnění KV příhod a především mortality).

Co nám přináší nová fixní kombinace?

V čem je výhoda této dvojkombinace, když už máme k dispozici fixní trojkombinaci k léčbě hypertenze a dyslipidemie? Kromě problémů, že nedosahujeme cílových hodnot obou RF a má-

me špatnou adherenci k jejich léčbě, tak přichází ještě třetí faktor, a to, že zahajujeme léčbu těchto RF pozdě. Při léčbě bychom měli také zohlednit faktor času. Zdá se, že věk pacienta není RF sám o sobě, ale jde spíše o délku expozice dalších RF. Pokud doba expozice RF zvyšuje KV riziko, pak doba, po kterou jsou RF kompenzovány KV riziko snižuje. Z toho vyplývá včasná intervence KV RF, zejména u mladších osob (18). Metaanalýza 27 randomizovaných, kontrolovaných studií se statiny ukázala, že snížení hladiny LDL-c o 1 mmol/l během 5 let léčby je spojeno s poklesem výskytu KV příhod o 22 %. Ovšem u osob s geneticky příznivým KV profilem znamená celoživotní nízká hladina LDL-c o 54 % nižší KV riziko (19). Podobná situace je u TK. Pětiletá kompenzace TK antihypertenzivy snížila riziko KV příhod o 19 %, zatímco u jedinců s geneticky příznivým fenotypem bylo riziko KV příhod nižší o 46 % (20). Farmakologicky dnes již umíme napodobit geneticky příznivý KV profil jedince. S kompenzací RF je třeba začít včas, zejména u mladších pacientů, které ještě čeká dlouhodobá expozice těchto RF. Proto je třeba zahájit farmakoterapii hned.

Trojkombinace perindopril/amlodipin/atorvastatin slouží pro léčbu již závažnějších stavů s aterosklerózou. Euvascor představuje vhodnou součást zahajovací strategie u pacientů s nově diagnostikovanou AH a dyslipidemií, často léčíme hypertenzi

a se zahájením léčby dyslipidemie čekáme. Tato fixní kombinace nás nutí zahájit léčbu obou RF včas, než vzniknou aterosklerotické změny. Tedy, čím dříve, tím lépe. Dále najde své uplatnění i v komplexnějších lékových schématech u polymorbidních nemocných. Jedná se o účinnou fixní kombinaci s různým dávkováním, která obohacuje naše možnosti při léčbě KV rizikových pacientů s nadějí na včasné zahájení léčby, lepší adherenci a potažmo dosažení lepších léčebných cílů.

Závěr

- Hypertenze a dyslipidemie – dva zásadní rizikové faktory KV onemocnění.
- Simultánní intervence více rizikových faktorů (fixní kombinace pro léčbu 2 diagnóz) – cesta k účinnému snížení KV rizika.
- Časná identifikace rizika a časně zahájení léčby jsou zásadní.
- Doporučení ESC/EAS z roku 2019 – zaměřit léčbu dyslipidemie na celoživotní přístup ke snížení KV rizika a terapeutickou celoživotní intervenci u všech úrovní rizika: čím dříve, tím lépe.
- Euvascor – nová fixní kombinace (atorvastatin/perindopril arginin) – pro účinnou kontrolu TK i LDL-c v jednom kroku; účinná vaskulární protekce.

LITERATURA

1. Bruthans J, Cífková R, Lánská V, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in The Czech Republic between 1985 and 2007. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 829–839.
2. Katseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle factors and therapeutic managements of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 636–648.
3. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, a kol. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČHS 2017. Hypertenze – kardiiovaskulární prevence 2018; Supplementum: 1–19.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019; 1–78. doi:10.1093/eurheart/ehz455.
5. Borghi C, Cicero AF, Bacchelli S, et al. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) study. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril a post hoc analysis of the SMILE trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23: 641–648.
6. Widimský J, Widimský J, sen. Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI). In: Widimský J a kol. Hypertenze. 5. vydání. Maxdorf jessenius 2019: 206–216.

7. Egan BM, Li J, Qanungo S, et al. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients. *NHanes 1998–2010. Circulation* 2013; 128: 29–41.
8. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 patients in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
9. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(8): 911–921.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722.
11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107.
12. Briassoulis A, Agarwal B, Valachis A, et al. Antihypertensive effects of statins: a metaanalysis of prospective controlled studies. *J Clin Hypertens* 2013; 15: 310–320.
13. Sanguanek A, Upala S, Cheungpasitporn W, et al. Effects of statins on renal outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2015; 10: e0132970.
14. Komukai K, Kubo T, Kitabata H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic

tic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(21): 2207–2217.

15. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. Antihypertensive therapy and the benefit of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial: trial lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009; 27: 947–954.
16. Bertrand M, Mourad JJ. Combining perindopril with calcium channel blocker and a lipid-lowering agent significantly decreases mortality: a subgroup analysis of EUROPA. *Circulation* 2013; 128: A18906.
17. Emberson J, Whincup P, Morris R, et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 484–491.
18. Vráblík M. Simultánní intervence více rizikových faktorů – cesta k účinnému snížení kardiiovaskulárního rizika. *Kardiologická revue. Interní medicína*. 2019; 21: 177–179.
19. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2x2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(15): 1552–1561.
20. Ference BA, Julius S, Mahajan N, et al. Clinical effect of naturally random allocation to lower systolic blood pressure beginning before the development of hypertension. *Hypertension* 2014; 63(3): 1182–1188.