

Lipitenzija – novi terapijski pristup?

Jasmina Ćatić

Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb

SAŽETAK Budući da povišeni krvni tlak i dislipidemija često koegzistiraju (lipitenzija), to multiplicira kardiovaskularni rizik (npr. povišeni krvni tlak udvostručuje kardiovaskularni rizik, povišeni kolesterol u krvi ga utrostručuje, kombinirani učinak uzrokuje šest puta veći kardiovaskularni rizik). Stoga je kombinirano liječenje u svrhu sniženja krvnoga tlaka i poboljšanja lipidnog profila logičan pristup. Najbolji trenutno dostupni dokazi iz kliničkih ispitivanja i smjernice, podržavaju rutinsku primjenu takva pristupa i preporučuju rutinsku uporabu statina u većine hipertenzivnih bolesnika. Neki podatci pokazuju da specifične kombinacije antihipertenziva i statini mogu interakcijom generirati povoljne kardiovaskularne ishode. Kao što je preporučeno u *NICE* smjernicama 2011. godine i na temelju najboljih trenutno dostupnih dokaza, čini se vjerojatnim da će u bolesnika s hipertenzijom rutinska primjena kombinacije lijeka „A“ (ACE inhibitor ili ARB) i „C“ (blokator kalcijevih kanala) zajedno sa statinom (npr. atorvastatin), dovesti do znatnog smanjenja kardiovaskularnog tereta uzrokovanog povišenim krvnim tlakom. Ta bi kombinacija, čini se, trebala biti kamen temeljac standardnog liječenja hipertenzije. Čak i ako nema sinergije, ispitivanje *ASCOT* jasno pokazuje velike pozitivne učinke na svim razinama kardiovaskularnih ishoda vezane uz uporabu amlodipina i perindoprila s atorvastatinom.

KLJUČNE RIJEČI amlodipin/perindopril/atorvastatin; hipertenzija; dislipidemija; kombinirano liječenje

Kardiovaskularna korist od sniženja krvnoga tlaka jasno je utvrđena već desetljećima. Kao što je objavljeno u posljednjim smjernicama za liječenje hipertenzije britanskoga Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. *National Institute for Health and Clinical Excellence*, *NICE*) primarni motiv za liječenje hipertenzije, kao asimptomatskog stanja, jest prevencija mortaliteta i morbiditeta.¹ U novije vrijeme, kardiovaskularna korist od sniženja lipida statinima u različitim podskupina bolesnika s hipertenzijom, također je postala jasna.^{2,3} S obzirom na to da povišeni krvni tlak i dislipidemija – popularno nazvani jednim nazivom lipitenzija, koegzistiraju češće nego što je moguće predvidjeti, kombinirani pristup za sniženje krvnoga tlaka i razine lipida u bolesnika s hipertenzijom, nameće se kao logičan izbor. Anglo-skandinavsko ispitivanje srčanih ishoda – hipolipemijska grana (engl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm*, *ASCOT-LLA*) potvrdilo je logiku takva pristupa pokazujući ne samo nezavisne i nadmoćne prednosti kombinacije ACE inhibitora i blokatora kalcijevih kanala povrh tadašnje standardnog pristupa kombinacijom β -blokatorom i tiazidom u smislu prevencije kardiovaskularnih ishoda, već i prednosti atorvastatina u odnosu na placebo.⁴

Kombinirani učinci amlodipin/perindopril/atorvastatina u *ASCOT-LLA* ispitivanju su veliki i snažni s pretpostavkom prave sinergije između tih dvaju režima u prevenciji koronarnih događaja. Posljedično, sve smjernice za liječenje hipertenzije, koje se temelje

na najboljim recentnim podacima ispitivanja, sve više su počele preporučivati kombinacije ACE inhibitora i blokatora kalcijevih kanala za bolju kardiovaskularnu prevenciju među hipertenzivnim bolesnicima i uporabu statina za znatan dio hipertenzivne populacije. Moraju se poduzeti hitne mjere za provedbu najbolje prakse prije očekivanoga globalnog porasta prevalencije hipertenzije kao i porasta apsolutnog broja bolesnika s povišenim krvnim tlakom, što rezultira porastom kardiovaskularnog tereta, čak i većim od onoga koji trenutno prevladava.

Kardiovaskularna korist koja proizlazi iz liječenja teške, umjerene, ali i blage hipertenzije, jasno je dokazana sredinom 90-ih.⁵⁻⁷ Nekoliko godina poslije, analizom podskupina bolesnika s hipertenzijom u velikim ispitivanjima sa statinima (4S, AF/TexCAPS, CARE, LIPID, GREACE, HPS, PROSPER) dokazano je slično smanjenje relativnog rizika od kardiovaskularnih bolesti kao i u onih koji su bili normotenzivni.⁸⁻¹⁴

S obzirom na to da bolesnici s povišenim krvnim tlakom imaju veći apsolutni rizik od kardiovaskularnih događaja od onih koji su normotenzivni, to smanjenje relativnoga rizika može se prevesti u veću apsolutnu kardiovaskularnu korist. Nadalje, zbog tendencije čimbenika kardiovaskularnog rizika da se grupiraju u bolesnika, tako i dislipidemija više prevladava u hipertoničara u odnosu na normotenzivne osobe te se čini razumnom primjena lijekova za sniženje lipida – posebno statina, s obzirom na njihovu dokazanu učinkovitost – kao dio

rutinskoga liječenja bolesnika s hipertenzijom, kako bi se smanjila stopa kardiovaskularnih događaja.¹⁵

KLINIČKA ISPITIVANJA SNIŽENJA LIPIDA U BOLESNIKA S HIPERTENZIJOM

Dva su ispitivanja specijalno dizajnirana za procjenu sniženja lipida među hipertenzivnim bolesnicima.^{16,17} Prvo ispitivanje pod akronimom ALLHAT (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) dizajnirano je da bi usporedilo učinke pravastatina (relativno neučinkovit statin) u odnosu na standardnu terapiju, koja je, u kontekstu ispitivanja ALLHAT populacije bolesnika, uključivala znatnu primjenu drugih, možda i jačih statina te je, nažalost, neto ishod ograničeno sniženje LDL-kolesterola s posljedničim ograničenim učinkom na KV događaje između ispitivanih skupina.¹⁶ Nasuprot tomu, ASCOT ispitivanje, multicentrična, internacionalna studija, koja je uspoređivala dvije vrste terapije faktorskom analizom 2 × 2, pratila je učinak atorvastatina 10 mg jednom na dan na glavne KV događaje u odnosu na placebo.¹⁷

Prednosti atorvastatina na primarni i sekundarni ishod u hipertenzivnoj populaciji od 10.305 bolesnika koji su imali vrijednost ukupnoga kolesterola ≤6,5 mmol/L prikazane su na slici 1.¹⁸ Ta je grana sniženja lipida (ASCOT-LLA) prekinuta prije, nakon prosječnoga praćenja od 3,3 godine zbog vrlo značajnog smanjenja (36%, $p = 0,0005$) u primarnom ishodu, koje se sastojalo od nefatalnog infarkta miokarda i fatalne koronarne bolesti srca.

ASCOT ISPITIVANJE: KOMBINIRANO SNIŽENJE LIPIDA I KRVNOGA TLAKA

Grana istraživanja sniženja krvnoga tlaka, ispitivanja ASCOT (engl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm, ASCOT-BPLA*), koja je uključila 19.257 bolesnika s hipertenzijom na

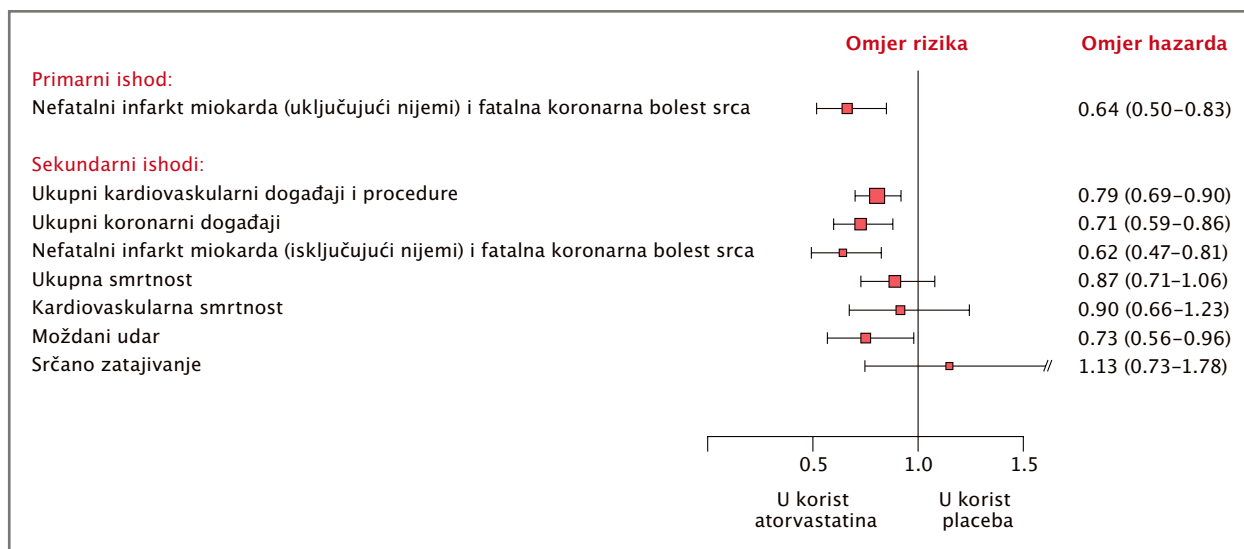
početku, nastavljena je daljnje dvije godine nakon završetka ASCOT-LLA. Ta grana ispitivanja, također je prekinuta prije zbog znatnog smanjenja stope ukupne smrtnosti i drugih kardiovaskularnih događaja (osobito moždanog udara), među onima koji su u liječenju primali amlodipin i perindopril koji je dodavan kako bi se postigle ciljne vrijednosti krvnoga tlaka u usporedbi s onima koji su u liječenju primali atenolol s bendroflumetiazidom dodanim prema potrebi.¹⁹ Jedan od tercijarnih ciljeva ispitivanja ASCOT bio je procijeniti je li bilo interakcije između terapije za sniženje krvnoga tlaka i lipida.¹⁷ Stoga su provedene relevantne i odgovarajuće analize da bi se odgovorilo na to pitanje.

Kao što je prikazano na slici 2, dodavanje atorvastatina bilo je povezano sa smanjenjem primarnog ishoda (nefatalni infarkt miokarda i fatalna koronarna bolest srca) od 53% ($P < 0,001$) u bolesnika koji su primali amlodipin/perindopril, a smanjenje istog ishoda u bolesnika koji su primali atenolol/tiazid bilo je tek 16% ($p = 0,30$). Smanjenje koronarnih događaja za 53% (95% interval pouzdanosti, 31–68) zamijećeno u bolesnika koji su dobili atorvastatin 10 mg na dan uz amlodipin/perindopril, u usporedbi s onima koji su dobili placebo, znatno je i veće nego što bi se, u prosjeku, moglo očekivati s atorvastatinom 10 mg na dan.

ASCOT-LLA: UTJECAJ NA SMJERNICE

Smanjenja relativnoga rizika među onima randomiziranim na atorvastatin u usporedbi s placeboom su jasna i upućuju na rutinsku primjenu statina u hipertenzivnoj populaciji (slika 1). Doista, smjernice za liječenje hipertenzije koje su publicirane nakon rezultata ispitivanja ASCOT-LLA¹⁸ podržavaju takav stav, uključujući i sljedeću tvrdnju koja stoji za bolesnike s hipertenzijom u kontekstu primarne prevencije: s obzirom na rezultate istraživanja ASCOT i drugih podataka koji su na raspolaganju, čini se razumno, u interesu jednostavnosti, liječiti statinima sve one bolesnike, barem do dobi od

SLIKA 1. Učinci atorvastatina i placeba na primarni ishod i sekundarne ishode u studiji ASCOT-LLA. Prilagođeno prema 18



80 godina i s ukupnim kolesterolom >3,5 mmol/L, koji imaju procijenjeni 10-godišnji rizik kardiovaskularnog obolijevanja 20% ili više. U stvarnosti, to bi značilo uzeti u obzir terapiju statinima u većine bolesnika s hipertenzijom (osobito muškaraca) u dobi od 50 godina.^{2,3}

Nadalje, podrška za primjenu statina u kontekstu hipertoničara nastala je iz analize isplativosti na temelju ASCOT-LLA podataka.²⁰ Ti su podatci pokazali da je trošak po dobivenoj godini života uz atorvastatin 10 mg na dan u odraslih hipertoničara oko 10.000 €, a na temelju tih podataka zaključeno je da je primjena atorvastatina u bolesnika s hipertenzijom i niskim kardiovaskularnim rizikom, koji prethodno nisu pretrpjeli infarkt miokarda, isplativa strategija. Konačno, logično je očekivati da će se kardiovaskularna korist od sniženja razine lipida, kao atorvastatinom 10 mg u ASCOT-LLA, povećati s većim dozama atorvastatina.

STATISTIČKA SINERGIJA IZMEĐU SNIŽENJA LIPIDA I KRVNOGA TLAKA U ISPITIVANJU ASCOT: MOGUĆI MEHANIZMI

Naizgled bolji preventivni učinak na koronarne događaje u skupini koja je primala atorvastatin u kombinaciji uz amlodipin/perindopril u usporedbi s kombinacijom atenolol/tiazid, mogao je nastati kao rezultat razlike u sniženju krvnoga tlaka ili lipida u krvi uzrokovane atorvastatinom u dvije praćene skupine bolesnika (slika 2). Iako statini uzrokuju blago sniženje krvnoga tlaka,²⁰ u ispitivanju ASCOT nije zabilježena znatna razlika. Nadalje, učinak atorvastatina u usporedbi s placebom na LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i trigliceride bio je jednak u svim praćenim skupinama.⁴

Općenito, inhibicija angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) sustavno je povezana sa smanjenjem koronarnih događaja povrh učinka na sniženje krvnoga tlaka.^{22,23} I u eksperimentalnim²⁴ i kliničkim ispitivanjima,^{25,26} dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala dokazali su da imaju antiaterosklerotski učinak. Nadalje, predložena je i hipoteza koja se temelji na studijama

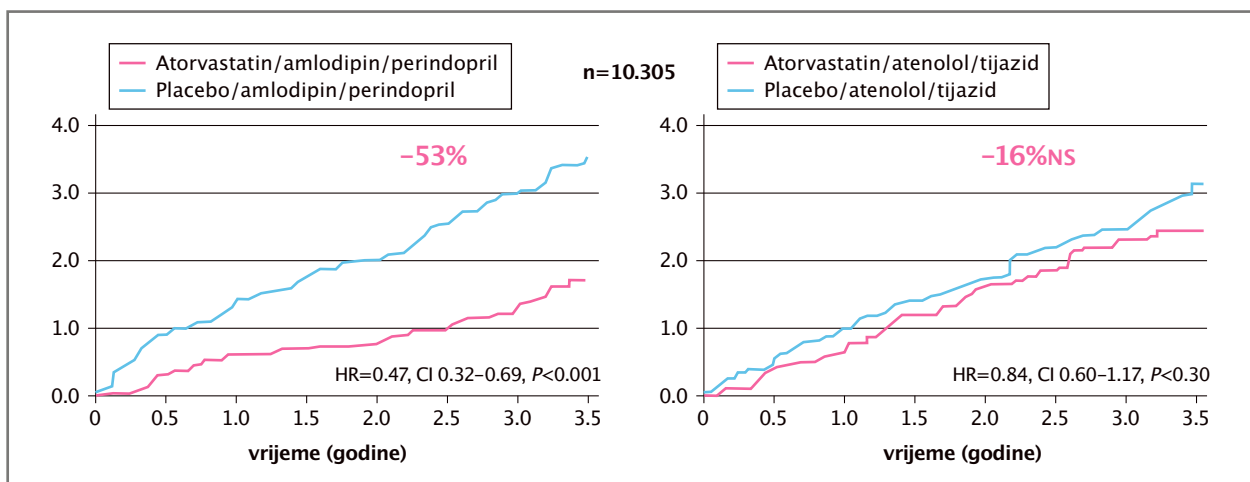
stanične i molekularne interakcije između amlodipina i atorvastatina.^{27,28}

Na temelju Masonova izvješća da postoji elektrokemijska veza između amlodipina i atorvastatina u lipidnom dvosloju membrane vaskularne glatke miškulature, pretpostavlja se da, dok se funkcionalnost L-tipa kalcijevih kanala u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila obično gubi tijekom migracije tih stanica u aterosklerotskom procesu, učinak atorvastatina jest da on inducira zaustavljanje rasta i diferencijaciju stanica glatkog mišićja i obnavlja njihov odgovor na blokatore kalcijevih kanala.²⁸ Osim toga, potvrđeno je, dolazi do stabilizacije aterosklerotskih plakova zbog smanjenja apoptoze i uništavanja glatkih mišićnih stanica, smanjena otpuštanja metaloproteinaza matriksa te očuvanja unutarstaničnoga matriksa. Ta veza između amlodipina i atorvastatina specifična je za navedene molekule i ne može se primijeniti na druge statine ili druge antihipertenzive.

INTERAKCIJA STATINA I BLOKATORA KALCIJSKIH KANALA: DOKAZI KOJI PODRŽAVAJU NAVEDENU INTERAKCIJU

Dosljednost ASCOT ispitivanja. Mogući mehanizmi na kojima se temelji superiornost amlodipin/perindopril kombinacije nad atenolol/tiazid kombinacijom u ASCOT-BPLA procijenjeni su i objavljeni zajedno s glavnim konačnim rezultatima.²⁹ Autori su zaključili da su vjerojatno neki još neidentificirani mehanizmi, osim onih identificiranih u ovoj publikaciji, pridonijeli razlici u smanjenju stope kardiovaskularnih događaja, a svakako povrh razlike u prosječnom sniženju krvnoga tlaka. Jedna takva mogućnost može uključiti pozitivnu interakciju između amlodipina i atorvastatina, u skupini amlodipin/perindopril (pola od njih je bilo na atorvastatinu). Međutim, u novije vrijeme, utjecaj dvaju različitih antihipertenzivnih režima na varijabilnost krvnoga tlaka objašnjava većinu razlika u kardiovaskularnim ishodima.^{30,31}

SLIKA 2. Kumulativna incidencija nefatalnog infarkta miokarda i fatalne koronarne bolesti srca (%). Statistički značajno smanjenje primarnog ishoda u skupini koja prima atorvastatin/amlodipin/perindopril. Prilagođeno prema 4



Drugi primjeri sinergije između atorvastatina i amlodipin/perindopril kombinacije, također su analizirani u dvjema podskupinama ASCOT ispitanika. U prvoj, Manisty i suradnici opisali su statistički značajnu interakciju između hipolipemijskog i antihipertenzivnog režima u pogledu njihova utjecaja na karotidni sistolički krvni tlak u podskupini ASCOT bolesnika.³² Karotidni sistolički krvni tlak bio je znatno niži u onih randomiziranih na atorvastatin i kombinaciju amlodipin/perindopril, nego u onih liječenih atorvastatinom i kombinacijom atenolol/tiazid. U drugom primjeru, analiza podskupine bolesnika s dijabetesom u ASCOT studiji pokazuje znatnu interakciju u korist atorvastatin i amlodipin/perindopril kombinacije u smislu brzine glomerularne filtracije (eGFR), koja nije primijećena u dvije antihipertenzivne skupine randomizirane na placebo.³³

Dosljednost drugih ispitivanja. U ispitivanju GREACE (engl. *GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation*), sinergistički učinak između

atorvastatina i ACE inhibitora zabilježen je u bolesnika s utvrđenom koronarnom bolešću srca.³⁴

ZAKLJUČAK

Bilo da je očita sinergija između atorvastatina i kombinacije amlodipin/perindopril rezultat slučajnosti ili ne, kada se rezultati Anglo-skandinavskog ispitivanja srčanih ishoda, grane istraživanja sniženja krvnoga tlaka i lipida (ASCOT-BPLA i ASCOT-LLA) pogledaju zajedno, sasvim je jasno da je od četiri moguća načina sprječavanja kardiovaskularnih događaja koji su uključeni u dizajn ispitivanja ASCOT, uz onaj koji uključuje noviji antihipertenzivni režim (amlodipin/perindopril) i atorvastatin, manje vjerojatno da će doći do velikih kardiovaskularnih događaja nego uz ostale kombinacije liječenja. Nasuprot tomu, oni koji su primali atenolol/tiazid i placebo pretrpjeli su više velikih kardiovaskularnih događaja od onih koji su primali druge kombinacije lijekova.

Lipitension – a new therapeutic approach?

Jasmina Čatić

Division of cardiovascular diseases, Clinic for Internal Medicine, Clinical Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

SUMMARY *Since hypertension and dyslipidemia frequently coexist as lipitension, the risk of cardiovascular diseases is multiplied. Hypertension doubles the cardiovascular risk, high blood cholesterol triples the risk, while the combined effect of these two factors is a six times greater risk of cardiovascular diseases. Thus, a combination treatment reducing blood pressure and improving the lipid profile is a logical approach. The best currently available evidence from clinical trials and guidelines supports the routine use of this approach and recommends the routine use of statins in the majority of hypertensive patients. Some data indicate that a specific combination of statins and antihypertensive drugs can generate interaction beneficial to cardiovascular outcomes. As recommended in the NICE guidelines 2011 and based on the best currently available evidence, it seems likely that in patients with hypertension the routine use of combination of drugs „A“ (ACE inhibitor or ARB) and „C“ (calcium channel blocker), along with a statin administration (e.g. atorvastatin), would result in a significant reduction in cardiovascular burden caused by hypertension. It seems that this therapeutic combination should become a cornerstone of the standard treatment of hypertension. Even if there was no synergy, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) has clearly demonstrated significant positive effects associated with administration of amlodipine and perindopril with atorvastatin at all levels of cardiovascular outcomes.*

KEY WORDS *amlodipine/perindopril/atorvastatin; hypertension; dyslipidemia; combined treatment*

LITERATURA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 127. 2011.
2. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al.; British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004–BHS IV. *J Hum Hypertens.* 2004 Mar;18(3):139–85.
3. European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003 Jun;21(6):1011–53.
4. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al.; ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J.* 2006 Dec;27(24):2982–8.
5. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA.* 1967 Dec 11;202(11):1028–34.
6. SHEP Cooperative Research Group. Prevention

- of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991 Jun 26;265(24):3255–64.
7. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 1990 Apr 7;335(8693):827–38.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994 Nov 19;344(8934):1383–9.
9. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996 Oct 3;335(14):1001–9.
10. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998 Nov 5;339(19):1349–57.
11. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al.

- Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(4):220–8.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002 Jul 6;360(9326):7–22.
13. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Nov 23;360(9346):1623–30.
14. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998 May 27;279(20):1615–22.
15. Poulter NR, Zographos D, Mattin R, et al. Concomitant risk factors in hypertensives: a survey of risk factors for cardiovascular disease amongst hypertensives in English general practices. *Blood Press.* 1996

Jul;5(4):209–15.

16. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):2981–97.

17. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *ASCOT investigators. J Hypertens*. 2001 Jun;19(6):1139–47.

18. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.; 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 Apr 5;361(9364):1149–58.

19. 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 Sep 10–16;366(9489):895–906.

20. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, et al.; ASCOT investigators. Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an

economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005 Feb;12(1):29–36.

21. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, et al. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2007 Apr;49(4):792–8.

22. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*. 2005 Aug;46(2):386–92.

23. Sever PS, Poulter NR, Elliott WJ, et al. Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation*. 2006 Jun 13;113(23):2754–72.

24. Henry PD. Calcium channel blockers and atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 1:S12–5.

25. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W, et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *INTACT Group Investigators. Lancet*. 1990 May 12;335(8698):1109–13.

26. 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 Nov 10;292(18):2217–25.

27. Munro E, Patel M, Chan P, et al. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by lovastatin: the role of isoprenoid intermediates of cholesterol synthesis. *Eur J Clin Invest*. 1994 Nov;24(11):766–72.

28. Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF. Inter-molecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am J Cardiol*. 2005 Sep 5;96(5A):11F–23F.

29. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al.; ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005 Sep 10–16;366(9489):907–13.

30. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010 Mar 13;375(9718):895–905.

31. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):469–80.

32. Manisty C, Mayet J, Tapp RJ, et al.; ASCOT Investigators. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT). *Hypertension*. 2009 Nov;54(5):1009–13.

33. Tillin T. Atorvastatin in combination with amlodipine/perindopril retards decline in e-gfr in people with diabetes. A sub-study of ASCOT. (In preparation).

34. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al.; GREACE Study Collaborative Group. Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. *J Hum Hypertens*. 2004 Nov;18(11):781–8.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Jasmina Čatić, dr. med.

Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava

Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

E-mail: jcjasmina@gmail.com

Telefon: +385 1 2903 541