

Lipitenzia: nové možnosti kombinovanej liečby

Lipitension: new options of combination therapy

Martin Čaprnda¹, Peter Kromka^{1,2}, Juraj Tomášik^{3,4}

¹I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

²III. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica akad. L. Déreera, Bratislava

³Klinika ústnej, čelústnej a tvárovej chirurgie LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

⁴FortClinic, s.r.o., Bratislava

✉ doc. MUDr. Martin Čaprnda, PhD. | martin.caprnda@fmed.uniba.sk | www.uniba.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 3. 1. 2023

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 23. 1. 2023

Abstrakt

Aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne (KV) ochorenia predstavujú hlavnú príčinu morbidity a mortality. Medzi najdôležitejšie ovplyvniteľné rizikové faktory aterosklerózy patria artériová hypertenzia a dyslipidémia. Ich súčasný výskyt možno označiť termínom „lipitenzia“. Prítomnosť lipitenzie má multiplikatívny efekt na KV-riziko, preto v prípade súčasnej liečby artériovej hypertenzie a dyslipidémie možno očakávať významný synergický pokles KV-rizika. Ramipril ako predstaviteľ skupiny ACE-inhibítorov (ACEi) a rosuvastatín sú široko používané na liečbu artériovej hypertenzie a dyslipidémie. Použitie novej fixnej kombinácie ramiprilu a rosuvastatínu (Rosuramlon) môže viesť k zlepšeniu adherencie k liečbe a významnejšiemu poklesu KV-rizika. Rosuramlon je vhodný u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou artériovou hypertenziou a dyslipidémiou a je ho možné kombinovať s ďalšími antihypertenzívami a hypolipidémikami.

Kľúčové slová: artériová hypertenzia – dyslipidémia – fixná kombinácia – lipitenzia – ramipril – rosuvastatín

Abstract

Atherosclerosis-related cardiovascular (CV) diseases are the main cause of morbidity and mortality. Among the most important modifiable risk factors for atherosclerosis are arterial hypertension and dyslipidemia. Their concurrent presence can be characterized by the term “lipitension”. The presence of lipitension has a multiplicative effect on CV risk, therefore, in the case of simultaneous treatment of arterial hypertension and dyslipidemia, a significant synergistic decrease in CV risk can be expected. Ramipril as a representative of the group of ACE inhibitors and rosuvastatin are widely used for the treatment of arterial hypertension and dyslipidemia. The use of a new fixed combination of ramipril and rosuvastatin (Rosuramlon) may lead to improved adherence to treatment and a more significant decrease in CV risk. Rosuramlon is suitable for patients with mild and moderate arterial hypertension and dyslipidemia and can be combined with other antihypertensive and hypolipidemic agents.

Key words: arterial hypertension – dyslipidemia – fixed combination – lipitension – ramipril – rosuvastatin

Epidemiológia artériovej hypertenzie a dyslipidémie

Aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne ochorenia (KVO) predstavujú celosvetovo hlavnú príčinu morbidity a mortality. Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie v roku 2019 boli zodpovedné za 16 % (8,9 milióna) úmrtí na celom svete. Navyše, KVO za posledných 20 rokov zaznamenali najvyšší nárast zo všetkých príčin mortality, a to až o 2 milióny oproti roku 2000 [1]. Analýza projektu Global Burden of Disease preukázala, že celková prevalencia kardiovasku-

lárnych (KV) príhod sa bude ďalej zvyšovať zo súčasných 1 655 na 100 000 obyvateľov na 1 845 v roku 2030 [2]. Tento trend je spôsobený starnutím populácie, ako aj nárastom výskytu obezity, diabetes mellitus a metabolického syndrómu a možného vplyvu niektorých novších rizikových faktorov (kyselina močová) [3].

Hlavnou príčinou vzniku KVO je ateroskleróza, na rozvoji ktorej sa podieľajú viaceré rizikové faktory. Podľa štúdie INTERHEART sú najčastejšími ovplyvňujúcimi rizikovými faktormi pre KV-príhody artériová hypertenzia, dyslipidémia,

fajčenie tabakových výrobkov, diabetes mellitus, obezita, fyzická inaktivita a ďalšie; medzi neovplyvniteľné rizikové faktory patrí najmä vek, mužské pohlavie a genetická záťaž v rodine, na ktorú môže poukazovať aj predčasný výskyt KVO u rodičov v nižšom veku [4,5]. Tie isté faktory sú zodpovedné aj za vznik väčšiny cerebrovaskulárnych príhod (CMP – cievná mozgová príhoda), čo potvrdila štúdia INTERSTROKE [6].

Rizikové faktory sa zriedkavo vyskytujú izolovane; súčasný výskyt viacerých rizikových faktorov je typický pre pacientov s KV-príhodami [5]. Súčasný výskyt artériovej hypertenzie a dyslipidémie je natoľko častý, že sa pre túto kombináciu začal používať pojem „lipitenzia“. Podľa štúdie i-SEARCH, ktorá sledovala 17 092 pacientov liečených na artériovú hypertenziu v 26 rôznych krajinách, až 40–60 % malo súčasný výskyt zvýšenej hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C) [7]. Prieskum autorov Thomas et al na 108 859 mužoch a ženách, ktorí absolvovali preventívnu prehliadku v IPC Center v Paríži, ukázal, že až 25,1 % vyšetrených mužov a 11,5 % vyšetrených žien malo súčasne artériovú hypertenziu a dyslipidémiu, pričom u mužov hypertonikov bol výskyt dyslipidémie až 70 %, čo predstavovalo 2-násobok oproti mužom s normálnymi hodnotami krvného tlaku. U žien bol tento rozdiel až 3-násobný [8]. Podobné výsledky boli pozorované aj v talianskej štúdii PAMELA [9].

Dáta z Českej a Slovenskej republiky bohužiaľ nie sú oveľa povzbudivejšie: údaje z českej štúdie Czech post-MONICA, v ktorej bolo sledovaných 2 508 pacientov vo veku 40–65 rokov, ukázali výskyt hypertenzie u 52 % súboru a súčasný výskyt lipitenzie u 30 % vyšetrených pacientov [10]. V štúdiách TELMISTAR realizovaných na Slovensku, do ktorých boli zapojení pacienti s artériovou hypertenziou, 58,4 % pacientov nedosahovalo cieľové hodnoty pre celkový cholesterol (T-C – Total Cholesterol) a až 78,7 % pacientov nedosahovalo cieľové hodnoty pre LDL-C [11]. Retrospektívna štúdia autorov Tóth a Pella, ktorá spracovala (na slovenské pomery nevidaných) 220 657 záznamov vyšetrení LDL-C 72 039 pacientov v sekundárnej prevencii KV-príhod, zistila, že až vyše 90 % pacientov vo veľmi vysokom KV-riziku nedosahovalo cieľové hodnoty pre LDL-C [12].

Patofyziológia lipitenzie

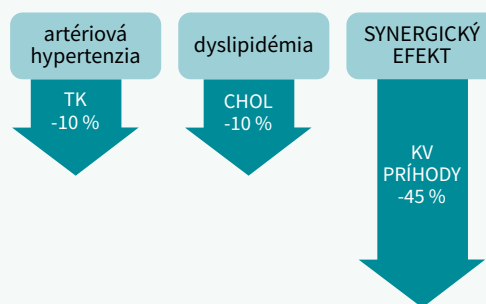
Artériová hypertenzia a dyslipidémia spúšťajú v organizme kaskádu patofyziologických pochodov, ktoré vedú k rozvoju endotelovej dysfunkcie. Cievný endotel je hlavným regulačným orgánom pre cievnú homeostázu, pričom pri chronickej patologickej aktivácii u pacientov s hypertenziou a dyslipidémiou sa iniciuje kaskáda zápalových mechanizmov, ktoré potencujú proaterogénne prostredie a vedú k rozvoju a progresii aterosklerotických plátov v koronárnych, cerebrálnych aj periférnych artériách, čo môže mať za následok vznik KV-príhod [13]. Niektoré z týchto mechanizmov boli popísané v experimentálnych štúdiách. Dyslipidémia zvyšuje aktivitu tkanivového renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), ktorý má jednoznačne dokázaný vzťah k patofyziológii a roz-

voju artériovej hypertenzie. Nadprodukcia angiotenzínu II pri artériovej hypertenzii vedie ku aktivácii endotelovej NADPH-oxidázy, ktorá produkuje voľné kyslíkové radikály (superoxidový anión); tie následne môžu katalyzovať vznik oxidovaných LDL-častíc, ktoré prenikajú subendoteliálne a vedú k rozvoju aterosklerózy. Poškodená cievná stena je potom citlivejšia na vazopresory [14,15]. Superoxidový anión okrem toho znižuje produkciu oxidu dusnatého (NO), ktorý naopak predstavuje významný protektívny faktor [16]. Dyslipidémia taktiež spôsobuje porušenie membrán v bunkách obličiek s následnou retenciou sodíka a vzostupom krvného tlaku [17]. Pozornosť sa venuje aj aterosklerotickému poškodeniu v oblasti karotických teliesok, ktoré sú zodpovedné za snímanie výšky krvného tlaku (baroreceptory); ich dysfunkcia vedie ku chronicky zvýšenej aktivite sympatikového nervového systému a rozvoju artériovej hypertenzie [18].

Vplyv lipitenzie na KV-riziko

Je dôležité si uvedomiť, že súčasná prítomnosť viacerých rizikových faktorov, ako sú artériová hypertenzia a dyslipidémia, KV-riziko nesčítava, ale znásobuje [19]. Dáta z veľkej americkej epidemiologickej štúdie MRFIT (Multiple Risk Factor Interventional Trial), ktorá sledovala 202 620 mužov v strednom veku, ukázali, že riziko adjustované na vek pre KV-mortalitu bolo 10-násobne vyššie pre mužov, ktorí mali najvyššie hodnoty podľa kvintilov krvného tlaku a cholesterolu, v porovnaní s mužmi vyskytujúcimi sa v prvom kvintile hodnôt týchto faktorov [20]. Tieto výsledky reflektujú aj viaceré skórovacie systémy pre pacientov s KV-rizikovými faktormi, z ktorých sa na Slovensku odporúča používať systém SCORE. Európska kardiologická spoločnosť (ESC – European Society of Cardiology) publikovala novú verziu Odporúčaní o KV-prevencii v roku 2021, v ktorých je uvedená nová verzia tabuliek SCORE pre výpočet 10-ročného rizika fatálnych aj nefatálnych KV-príhod pre pacientov v primárnej prevencii. Na výpočet rizika sa použije vek a pohlavie pacienta, prítomnosť fajčenia, výška krvného tlaku a hodnota nonHDL-cholesterolu [5].

Schéma 1 | Synergický pokles KV-rizika pri súčasnej liečbe artériovej hypertenzie a dyslipidémie. Pokles krvného tlaku (TK) o 10 % a celkového cholesterolu (CHOL) o 10 % vedie k poklesu KV-rizika o 45 %.
Upravené podľa [21]



Multiplikatívny efekt hypertenzie a dyslipidémie na riziko KV-príhod zároveň naznačuje, že súčasné zníženie krvného tlaku a úprava dyslipidémie bude viesť k vyššiemu poklesu KV-rizika, ako by bol súčet poklesov rizík pri úprave rizikových faktorov samostatne (schéma 1) [21]. Dosiachnutie cieľových hodnôt krvného tlaku a lipidov sa odporúča u pacientov v primárnej aj sekundárnej prevencii KV-príhod [5].

Terapeutické možnosti pri manažmente lipitencie

Medicína založená na dôkazoch ukazuje na základe veľkého množstva prospektívnych intervenčných štúdií, že včasná liečba artériovej hypertenzie významne znižuje KV-morbidity aj mortalitu v primárnej i sekundárnej prevencii aterosklerózou podmienených KVO, ale aj riziko hemoragických cievnych mozgových príhod (CMP), srdcového a obličkového zlyhávania a fibrilácie predsiení [22]. Keďže kľúčovú úlohu pri spoločnom výskyte artériovej hypertenzie a dyslipidémie zohráva renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS), je

zrejme, že liekmi prvej voľby artériovej hypertenzie u pacientov s dyslipidémiou budú ACE-inhibítory (ACEi) alebo blokátory receptorov AT₁ pre angiotenzín II (ARB – Angiotensin Receptor Blockers/sartany). Ich efekt popisuje schéma 2. Výhodu pre ACEi môže predstavovať ich súčasný efekt na pokles hladiny ARB, ako aj inhibícia degradácie bradykinínu, čo vedie k ďalšiemu zvýšeniu hladiny protektívneho NO [23].

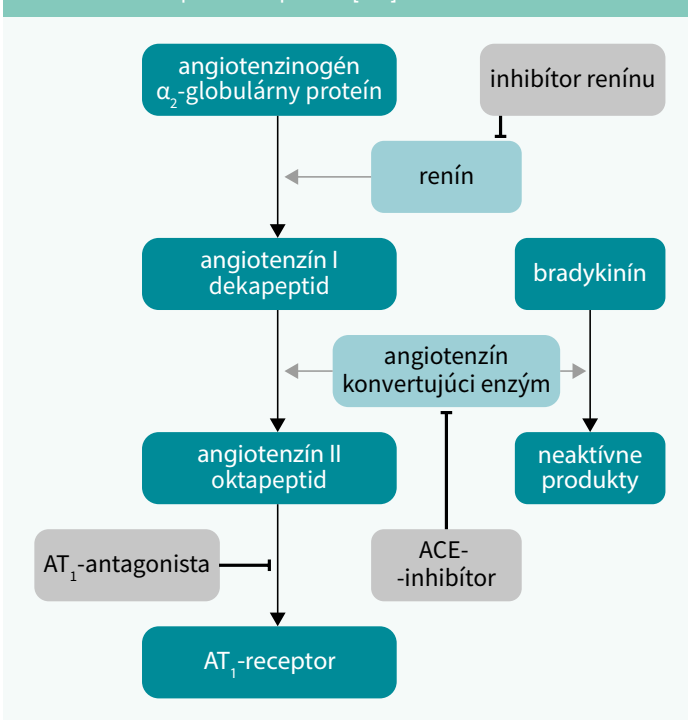
Interakcia medzi artériovou hypertenziou a dyslipidémiou bola preukázaná vo viacerých klinických štúdiách s ACEi. V štúdií SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), v ktorej bolo sledovaných 1 500 pacientov s akútnym infarktom myokardu liečených zofenoprilom, pacienti so súčasným výskytom dyslipidémie mali viac ako 2-násobný pokles fatálnych aj nefatálnych KV-príhod oproti pacientom bez dyslipidémie [24]. Štúdie QUIET (Quinapril Ischemic Events Trial) a TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) preukázali významnejší pokles progresie aterosklerózy u pacientov s vyššími hodnotami LDL-C [25].

Statíny v súčasnosti predstavujú základný kameň liečby dyslipidémie [5]. Keďže cholesterol je v súčasnej dobe považovaný za najkauzálnější rizikový faktor pre aterosklerózu a jej komplikácie [27], primárnym cieľom liečby dyslipidémie je hladina LDL-C stanovená podľa stupňa závažnosti celkového KV-rizika [5]. Na základe množstva statínových štúdií vykonaných za posledných viac ako 30 rokov majú statíny v sekundárnej i primárnej prevencii ASKVO najvyššiu úroveň dôkazov a najvyššiu triedu odporúčaní (A-I) [5,28]. Metaanalýza Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, ktorá zahŕňala vyše 170 000 pacientov z 26 randomizovaných klinických štúdií, preukázala, že pokles hladiny LDL-C o 1 mmol/l vedie v priebehu 5 rokov k zníženiu výskytu závažných KV-príhod o 22 % a celkovej mortality o 10 % [29].

Najmodernejšie a najviac používané statíny v súčasnej dobe sú atorvastatín a rosuvastatín. Ich účinok na zníženie koncentrácie cholesterolu je porovnateľná v ich ekvivalentných dávkach: 20 mg atorvastatínu zodpovedá 10 mg rosuvastatínu a pod [30,31] (tab. 1). Statíny majú okrem efektu na LDL-C tiež viaceré pleiotropné účinky, medzi ktoré patrí aj znižovanie krvného tlaku. Efekt statínov na krvný tlak bol popísaný vo viacerých observačných štúdiách [32–35], čo potvrdila aj metaanalýza autorov Briasoulis et al [36]. Na-

Schéma 2 | Mechanizmus účinku ACEi a ARB.

Upravené podľa [23]



Tab. 1 | Ekvivalentné dávky statínov. Upravené podľa [30,31]

| rosuvastatín (mg) | atorvastatín (mg) | simvastatín (mg) | pitavastatín (mg) | lovastatín (mg) | pravastatín (mg) | fluvastatín (mg) | pokles LDL-C (%) |
|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| - | - | 10 | 1 | 20 | 40 | 40 | 28-34 |
| 5 | 10 | 20 | 2 | 40 | 80 | 80 | 35-42 |
| 10 | 20 | 40 | 4 | 80 | - | - | 39-47 |
| 15 | 30 | - | - | - | - | - | - |
| 20 | 40 | (80) | - | - | - | - | 46-52 |
| 30 | 60 | - | - | - | - | - | - |
| 40 | 80 | - | - | - | - | - | 51-55 |

príek tomu, že neexistujú randomizované prospektívne štúdie, ktoré by sledovali vplyv statínov na zmenu krvného tlaku ako primárneho ukazovateľa štúdie, existujú viaceré dôkazy, že statíny v kombinácii s ACEi majú synergický antihypertenzívny efekt [37,38].

Výhody súčasnej liečby oboch zložiek lipitenzie

U pacientov so súčasným výskytom artériovej hypertenzie a dyslipidémie je vhodné začať liečbu oboch rizikových faktorov naraz [5]. Okrem synergického efektu na pokles KV-rizika (súčasný pokles krvného tlaku a hladiny cholesterolu o 10 % vedie k poklesu rizika vzniku KV-príhod až o 45 %), má súčasná iniciácia liečby aj pozitívny vplyv na adhérenciu (počet užitočných dávok lieku za dané obdobie) k liečbe (obr. 1), [21]. Chapmanova štúdia na 8 406 pacientoch preukázala, že pacienti, u ktorých bol rozdiel v nasadení antihypertenzívnej a hypolipidemickej liečby menej ako 30 dní, mali o 34 % vyššiu adhérenciu k liečbe oproti pacientom, u ktorých bol časový posun v nasadení jednotlivých liekov väčší [39].

V prípade, že pacienti sú liečení súčasne antihypertenzívom (ACEi) aj statínom, je možné zlúčiť oba prípravky do jednej tablety. Využitie fixnej kombinácie vedie taktiež k vyššej adhérencii k liečbe, čo je dôležité pre dlhodobé zníženie rizika KV-príhod [40]. Austrálska štúdia Simonsa et al preukázala, že prerušenie liečby počas 12 mesiacov pri užívaní fixnej kombinácie bolo zaznamenané u 34 % pacientov, zatiaľ čo pri 2 samostatných tabletách až u 57 % pacientov. Medián perzistencie k liečbe bol u fixnej kombinácie 42 mesiacov, pri oddelených tabletách iba 7 mesiacov. To malo efekt aj na 4-ročnú mortalitu: pri fixnej kombinácii s lepšou perzistenciou k liečbe dosiahla mortalita 8 %, zatiaľ čo pri oddelených tabletách až 18 % [41].

Rosuramlon: nová fixná kombinácia ramiprilu a rosuvastatínu

Rosuramlon predstavuje novú fixnú kombináciu rosuvastatínu a ramiprilu, ktorá bude k dispozícii pre slovenských pacientov; v Českej republike už s touto kombináciou majú skúsenosti viacerí lekári i pacienti [42]. Podobne ako pri iných fixných kombináciách, aj Rosuramlon bude k dispozícii vo viacerých dávkach (tab. 2). Ako rosuvastatín, tak aj ramipril sú indikované u pacientov k prevencii a liečbe KV-príhod.

Tab. 2 | Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku Rosuramlon. Upravené podľa [61]

| | rosuvastatín (mg) | ramipril (mg) |
|------------------------|-------------------|---------------|
| Rosuramlon 10 mg/5 mg | 10 | 5 |
| Rosuramlon 10 mg/10 mg | 10 | 10 |
| Rosuramlon 20 mg/5 mg | 20 | 5 |
| Rosuramlon 20 mg/10 mg | 20 | 10 |

Účinok rosuvastatínu bol sledovaný vo viac ako 20 klinických štúdiách integrovaných do programu GALAXY. Z tohto veľkého množstva vedeckých prác možno spomenúť porovnávacie statínové štúdie STELLAR, MERCURY I a II a ANDROMEDA, v ktorých bol porovnávaný efekt rôznych dávok rosuvastatínu s inými statínmi na hladiny lipidov a viacerých biomarkerov (napr. vysoko-senzitívneho CRP/hsCRP) [43–46]. Pozitívny efekt rosuvastatínu na zníženie progresie hrúbky intima-media na karotických artériách bol popísaný v štúdiu METEOR [47]. V štúdiách ASTEROID a SATURN bola sledovaná regresia aterosklerotických plátov pri vyšetrení intravaskulárnou ultrasonografiou [48,49]. Vplyv rosuvastatínu na výskyt KV-príhod v primárnej prevencii u pacientov so zvýšeným KV-rizikom (vyjadreným hladinou hsCRP > 2 mg/l) bol študovaný v projekte JUPITER, v ktorom bol preukázaný významný pokles výskytu nefatálneho infarktu myokardu, CMP, ako aj KV- a celkovej mortality [50]. Klasické dlhodobé sekundárne preventívne placebo kontrolované štúdie u pacientov s akútnym infarktom myokardu alebo CMP s rosuvastatínom realizované neboli. Krátkodobé štúdie LUNAR a POLARIS sledovali rozdielny efekt rosuvastatínu a atorvastatínu na hladiny lipidov u pacientov po akútnom infarkte myokardu, avšak výskyt KV-príhod v týchto štúdiách sledovaný nebol [51,52]. Existuje však retrospektívna štúdia porovnávajúca účinok rosuvastatínu v dávke 20/40 mg a atorvastatínu v dávke 40/80 mg u pacientov po infarkte myokardu. Z jej výsledkov vyplýva, že výskyt kombinovaného ukazovateľa (nefatálny infarkt myokardu, CMP a KV-mortalita) sa nelíšil medzi jednotlivými skupinami po 1 mesiaci ani po 1 roku sledovania [53].

Ramipril má okrem antihypertenzívneho účinku prevencijného v štúdiu CARE [54] tiež preukázanú účinnosť v primárnej a sekundárnej prevencii CMP a infarktu myokardu. Uznávaná štúdia HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) preukázala pozitívny efekt ramiprilu na pokles kombinovaného ukazovateľa (nefatálny infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda a kardiovaskulárna mortalita) o 21 % [55]. Ramipril mal pozitívny účinok aj u pacientov s diabetickou a nediabetickou nefropatiou (štúdie MICRO-HOPE a REIN) [56,57], aj u pacientov po infarkte myokardu a so srdcovým zlyhávaním (štúdia AIRE a jej pokračovanie AIREX) [58,59].

Kombinácia rosuvastatínu s ramiprilom preukázala v menšej angiografickej štúdiu s intravaskulárnou ultrasonografiou na 40 pacientoch významnejší pokles celkového objemu aterómu oproti samotnému rosuvastatínu a okrem toho dosiahla kombinovaná liečba významnejší pokles hsCRP [60].

Záver

Pojem „lipitenzia“ označuje súčasný výskyt artériovej hypertenzie a dyslipidémie. Fixná kombinácia rosuvastatínu a ramiprilu (prípravok Rosuramlon) je kombináciou významne kardioprotektívnych liekov, ktoré majú solídnu oporu medicíny založenej na dôkazoch a boli v minulosti testované vo veľkom počte prospektívnych randomizovaných štúdií. Rosuramlon je vhodný pre pacientov s dyslipidémiou vyžadujúcich farmakologickú liečbu statínom (t.j. majú vysoké

alebo veľmi vysoké celkové KV-riziko) a miernou až stredne ťažkou hypertenziou. Podľa závažnosti hypertenzie a prítomnosti ďalších rizikových faktorov alebo pridružených ochorení možno Rosuramlon kombinovať s ďalšími anti-hypertenzívami (blokátory kalciových kanálov, diuretiká, betablokátory a ďalšie). Pacienti vhodní pre liečbu prípravkom Rosuramlon môžu byť v primárnej alebo sekundárnej prevencii KVO. Rosuramlon je možné použiť aj u pacientov s diabetickou alebo nediabetickou nefropatiou. Kontraindikácie tohto lieku sú totožné s kontraindikáciami jednotlivých komponentov [61].

Literatúra

1. World Health Organization. World Health Statistics 2012. WHO Press: Geneva 2012. ISBN 978-92-4-156444-1. Dostupné z WWW: <<https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/world-health-statistics-2012.pdf>>.
2. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 2020; 12(7): e9349. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.9349>>.
3. Borghi C, Rosei EA, Bardin T et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015; 33(9): 1729–1741; discussion 1741. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701x>>.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)>.
5. Visseren FL, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227–3337. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>>.
6. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388(10046): 761–775. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)>.
7. Thoenes M, Bramlage P, Zhong S et al. Hypertension control and cardiometabolic risk: a regional perspective. *Cardiol Res Pract* 2012; 2012: 925046. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/925046>>.
8. Thomas F, Bean K, Guize L et al. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. *Eur Heart J* 2002; 23(7): 528–535. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/euhj.2001.2888>>.
9. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005; 45(6): 1072–1077. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000165672.69176.ed>>.
10. Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Bruthans J et al. [Hypertension and hypercholesterolemia in the Czech population]. *Vnitr Lek* 2016; 62(11): 863–867.
11. Čaprnda M, Novodomská K, Farkašovský J et al. Projekt TELMISTAR I – Sledovanie efektu telmisartanu a fixnej kombinácie telmisartan + amlodipín na dosahovanie cieľových hodnôt systolického a diastolického krvného tlaku na Slovensku u lekárov špecialistov. *Kardiol Prax* 2019; 17(3): 169–175.
12. Tóth Š, Pella D. Ako sme na tom s dosahovaním cieľových hladín LDL-cholesterolu na Slovensku u vysokorizikovej populácie: retrospektívna štúdia. *AtheroRev* 2022; 7(2): 112–117.
13. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118(4): 620–636. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>>.
14. Borghi C, Fogacci F, Agnoletti D et al. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc*

Prev 2022; 29(3): 221–230. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40292-022-00507-8>>.

15. Strehlow K, Wassmann S, Böhm M et al. Angiotensin AT1 receptor over-expression in hypercholesterolaemia. *Ann Med* 2000; 32(6): 386–389. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/07853890008995944>>.

16. Lee D-Y, Wauquier F, Eid AA et al. Nox4 NADPH oxidase mediates peroxynitrite-dependent uncoupling of endothelial nitric-oxide synthase and fibronectin expression in response to angiotensin II: role of mitochondrial reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2013; 288(40): 28668–28686. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M113.470971>>.

17. Stulak JM, Lerman A, Caccitolo JA et al. Impaired renal vascular endothelial function in vitro in experimental hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001; 154(1): 195–201. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150\(00\)00462-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(00)00462-7)>.

18. Badoer E. The Carotid Body a Common Denominator for Cardiovascular and Metabolic Dysfunction? *Front Physiol* 2020; 11: 1069. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.01069>>.

19. Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365(9457): 434–441. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17833-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17833-7)>.

20. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152(1): 56–64.

21. 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(6): 484–491. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.012>>.

22. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. [ESC Scientific Document Group]. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>>.

23. Watanabe T, Barker TA, Berk BC. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. *Hypertension* 2005; 45(2): 163–169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000153321.13792.b9>>.

24. Borghi C, Cicero AFG, 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 Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23(5): 641–648. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00704.x>>.

25. Pitt B, O'Neill B, Feldman R et al. The QUINAPril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87(9): 1058–1063. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)01461-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01461-8)>.

26. Pitt B, Pepine C, O'Neill B et al. Modulation of ACE inhibitor efficacy on coronary endothelial dysfunction by low-density lipoprotein cholesterol [abstract 714-5]. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(Supplement 1): 70A.

27. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41(24): 2313–2330. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>>.

28. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.

29. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.

30. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80(1): 106–107.

31. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7404): 1423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1423>>.

32. Bautista LE. Blood pressure-lowering effects of statins: who benefits? *J Hypertens* 2009; 27(7): 1478–1484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832832b1e78>>.
33. Correa V, Gus M, Fuchs FD. Does the blood pressure-lowering effect of statins contribute to their beneficial cardiovascular effects? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(6) : 775–779. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1586/erc.10.59>>.
34. Feldstein CA. Statins in hypertension: are they a new class of antihypertensive agents? *Am J Ther* 2010; 17(3): 255–262. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181c0695e>>.
35. Pelat M, Balligand J-L. Statins and hypertension. *Semin Vasc Med* 2004; 4(4): 367–375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-869593>>.
36. Briasoulis A, Agarwal V, Valachis A et al. Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15(5): 310–320. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jch.12081>>.
37. Radhoe SP, Boersma E, Bertrand M et al. The Effects of a Perindopril-Based Regimen in Relation to Statin Use on the Outcomes of Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of the ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS Trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10557-022-07384-2>>.
38. Borghi C, Levy BI. Synergistic actions between angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins in atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022; 32(4): 815–826. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2021.11.015>>.
39. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147>>.
40. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55(2): 399–407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816>>.
41. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(10): 1783–1787. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1367275>>.
42. Rosolová H. Advances of the contemporary treatment of hypertension and hypercholesterolemia by a new fixed combination. *Vnitr Lek* 2022; 68(1): 64–67.
43. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92(2): 152–160. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00530-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00530-7)>.
44. Schuster H, Barter PJ, Stender S et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004; 147(4): 705–713. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2003.10.004>>.
45. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients: the MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(8): 626–632. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.052>>.
46. Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *Am J Cardiol* 2007; 100(8): 1245–1248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.05.044>>.
47. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297(12): 1344–1353. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.297.12.1344>>.
48. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1556–1565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.13.jpc60002>>.
49. Puri R, Nissen SE, Shao M et al. Antiatherosclerotic effects of long-term maximally intensive statin therapy after acute coronary syndrome: insights from Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(11): 2465–2472. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303932>>.
50. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195–2207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>>.
51. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J et al. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol* 2012; 109(9): 1239–1246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.12.015>>.
52. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atherosclerosis* 2007; 194(2): e154–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.001>>.
53. Rahhal A, Khir F, Orabi B et al. A Comparative Study of High-intensity Rosuvastatin Versus Atorvastatin Therapy Post-acute Coronary Syndrome Using Real-world Data. *Curr Probl Cardiol* 2022; 47(7): 100956. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100956>>.
54. Kaplan NM, Sproul LE, Mulcahy WS. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. CARE Investigators. *Clin Ther* 1993; 15(5): 810–818.
55. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. [Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators]. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145–153. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200001203420301>>.
56. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355(9200): 253–259.
57. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349(9069): 1857–1863.
58. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342(8875): 821–828.
59. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy*. *Lancet* 1997; 349(9064): 1493–1497. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)04442-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(97)04442-5)>.
60. Han SH, Chung W-J, Kang WC et al. Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound. *Int J Cardiol* 2012; 158(2): 217–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.030>>.
61. ROSURAMLON 10 MG/10 MG. Sůhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné z WWW: <[https://www.liekinfo.sk/liek-rosuramlon-10-mg-10-mg-cps-dur-60x10-mg-10-mg-\(blis-opa-al-pvc-al\)-120873-spc](https://www.liekinfo.sk/liek-rosuramlon-10-mg-10-mg-cps-dur-60x10-mg-10-mg-(blis-opa-al-pvc-al)-120873-spc)>.