

Progrese aterosklerózy pod vlivem subklinického zánětu a jak ho ovlivnit

Eva Tůmová

Metabolická JIP IKEM, Praha

Dlouhotrvající subklinický zánět je prokazatelně jedním z faktorů, které ovlivňují progresi aterosklerózy a vedou k destabilizaci aterosklerotických plátů s rizikem komplikací pod obrazem akutního koronárního syndromu. Kromě farmakologického ovlivnění tradičních rizikových faktorů aterosklerózy, jako je dyslipidemie, přináší kontrola prozánětlivého stavu podobné benefity ústící v pokles rizika kardiovaskulárních příhod, což lze monitorovat např. koncentrací vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu. Možnosti cíleného ovlivnění subklinického zánětu medikamenty jsou prozatím velmi limitované, lze ovšem využít dostupná léčiva z plejády hypolipidemik, která vedle samotného hypolipidemického účinku umožňují kontrolu prozánětlivého stavu, což ústí v další redukci kardiovaskulárního rizika.

Klíčová slova: ateroskleróza, subklinický zánět, hs-CRP, statiny.

Atherosclerosis progression under the influence of subclinical inflammation

Long-term subclinical inflammation is one of the factors that influence the progression of atherosclerosis and lead to the destabilization of atherosclerotic plaques with increased risk of complications such as acute coronary syndrome. Control of the pro-inflammatory state brings similar benefits as pharmacological management of traditional risk factors of atherosclerosis resulting in lower risk of cardiovascular events. Decreased inflammatory state can be monitored, for example, by the concentration of highly sensitive C-reactive protein. The possibilities of targeted influence of subclinical inflammation are currently limited, but it is possible to use available substances with hypolipidemic effect, which are able to decrease the pro-inflammatory state resulting in a further reduction of cardiovascular risk.

Key words: atherosclerosis, subclinical inflammation, hs-CRP, statins.

V průběhu posledních desetiletí se ve světle nových objevů výrazně změnil pohled na aterosklerózu. Od teorie prostého ukládání lipidů pod endotelovou výstelku arterií jsme se koncem tisíciletí posunuli k teorii zánětlivé (1) a dnes již není pochyb, že za progresí aterosklerózy stojí nespočet velmi složitých imunitních reakcí. Ateroskleróza je velmi dobře popsáný proces, na jehož prvopočátku stojí poškození endotelu a jeho zvýšená permeabilita vedoucí k migraci buněčných elementů do cévní stěny. V této fázi jde především o LDL částice (ať už jsou již oxidované či oxidují následně ve stěně cévy) a makrofágy odvozené od monocytů. Postupně jsou z hlubších vrstev cévní stěny do místa vznikajících tukových proužků aťrahovány buňky hladké svaloviny a pod vlivem prozánětlivých cytokinů a mnoha růstových faktorů dochází k formaci pěnových buněk a aktivaci T-lymfocytů. Adhezi cirkulujících trombocytů k endotelu může vzniknout nasedající trombus, jiným možným osudem aterosklerotické-

ho plátu je postupná destabilizace v důsledku apoptózy buněk v plátu, zvýšené proteolytické aktivity uvnitř léze, vzniku nekrotických ložisek a nevyhnutelná ruptura se všemi důsledky pro pacienta. V predilekčních místech mohou neutrofily indukovat deskvamaci endoteliálních buněk, pokračující příliv a aktivace makrofágů uvolňujících proteolytické enzymy způsobí degradaci matrix a vede ke krvácení z vasa vasorum nebo z lumen tepny, což vede ke vzniku trombu a okluzi cévy (2).

Detekce osob v riziku rozvoje aterosklerózy, a tedy časnějšího výskytu ASKVO (kardiovaskulárních onemocnění na podkladě aterosklerózy) se aktuálně opírá o klasické RF (rizikové faktory). Mezi nejdůležitější terapeuticky ovlivnitelné RF patří arteriální hypertenze a dyslipidemie, kde se u rizikových osob snažíme o těsnou kontrolu. Ovšem výskyt ASKVO je stále vysoký, proto trvají pokusy o nalezení nových markerů rizika, jejichž případná kontrola by mohla pomoci snížit incidenci ASKVO. Vzhledem

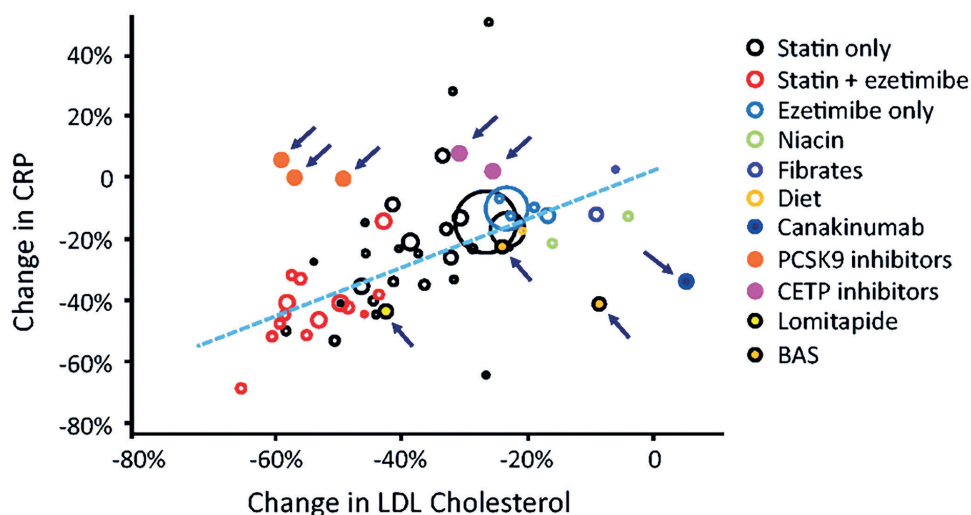
k významnému podílu subklinické zánětlivé reakce na progresi aterosklerózy byly v minulosti vkládány naděje v rozličné parametry zánětu. Na příklad interleukin-6, který je zvýšený u pacientů s ICHS (ischemická choroba srdeční) i v případech ruptury plátu při AKS (akutní koronární syndrom). Adhezni molekuly jako selektiny či integriny podílejí se na zvětšování aterosklerotických plátů nebo enzymy metaloproteinázy, které svou činností mění plát ze stabilního na nestabilní. Až výzkum zaměřený na hs-CRP (vysoce senzitivní C-reaktivní protein) přinesl ovoce a skutečně se ukázalo, že je možné jeho laboratorním stanovením upřesnit individuální riziko ASKVO a lze jej využít coby prediktor budoucích kardiovaskulárních příhod, ale také k monitoraci léčby našich pacientů (3, 4). Hs-CRP vzniká v játrech pod vlivem stimulačních cytokinů, především IL-6, IL-1 β a TNF α . Nejen že je schopen navázat se na oxidované LDL částice, které následně vstupují do aterosklerotického plátu, ale samotný hs-CRP může vést k poškození endoteliálních buněk (5). Objasnění specifických imunitních pochodů v procesu aterosklerózy by mohlo vést k možnosti jeho ovlivnění a zpomalení progrese aterosklerotického plátu v pokročilejší fázi, tedy jakousi „imunoterapií“ ASKVO.

V minulosti byla v tomto směru bez úspěchu zvažována antioxidační léčba vitaminy (vitamin A, E, beta-karoten), antioxidanty nebo v posledních letech inhibitor fosfolipázy A2 asociované s lipoproteiny darapladib – žádná ze studií ovšem neprokázala benefit, v některých případech bylo podávání antioxidantu spojeno dokonce s vyšším výskytem komplikací (6, 7, 8). Další naděje byly a jsou vkládány do protizánětlivé terapie s úspěchem indikované v jiných oborech medicíny, jako je revmatologie, imunologie apod. Vliv na progresi aterosklerózy a incidenci KV příhod byl zkoumán u methotrexátu ve studii CIRT (9), kdy velmi vysoce riziková pacientů (po proděláním akutního infarktu myokardu nebo s prokázanou koronární aterosklerózou a současně s diagnózou diabetu nebo metabolickým syndromem) byli randomizováni k léčbě 15–20 mg methotrexátu týdně či placebo. Autoři ovšem nezaznamenali žádný rozdíl ve větvi léčebné a na placebo ani v hladině hs-CRP, ani v incidenci KV příhod. Dalším nadějným preparátem byl kolchicin, který ve studii LoDoCo (10) coby on-top terapie nemocných v sekundární KV prevenci skutečně prokázal účinnost, a to nejen ve významném

poklesu hs-CRP v terapeutické větvi, ale především k riziku opakování KV příhody, které u osob užívajících účinnou látku pokleslo dokonce o 67 %. Další výzkum stran terapie kolchicinem byl věnován vlivu na objem aterosklerotických plátů koronárních tepen (11). Kolchicin v dávce 0,5 mg denně (stejně jako v předchozí zmiňované studii) podávaný dobu jednoho roku pacientům po proděláním akutního koronárního syndromu vedl k signifikantní redukci objemu plátu dle CT koronarografie korelující s poklesem koncentrace hs-CRP, ne ovšem se změnou hladin LDL-c (11). Je tedy zřejmé, že protizánětlivá léčba kolchicinem pozitivně ovlivňuje jak stabilitu aterosklerotického plátu, tak incidenci KV příhod nezávisle na hypolipidemické léčbě statiny a bez ohledu na pokles LDL-c. Jedná se o samotný antiinflatorní efekt kolchicinu, i proto byl v roce 2021 Evropskou kardiologickou společností doporučen ke zvážení k léčbě KV velmi vysoce rizikových pacientů v sekundární KV prevenci, u nichž i přes maximální možnou terapii nejsou dobře kontrolované RF nebo dochází k rekurenci KV příhod (12). Jedním z dalších zkoumaných protizánětlivých léků je monoklonální protilátka cílená na interleukin-1 β kanakinumab. Ve studii CANTOS (13), opět zaměřené na osoby v sekundární KV prevenci se zavedenou standardní léčbou, bylo prokázáno protektivní působení kanakinumabu (v dávce 50, 150 nebo 300 mg podkožně à 3 měsíce) při současném poklesu hs-CRP pod 2 mg/l. Osoby v léčebné větvi, u nichž byla ovšem současně detekována snížená hladina hs-CRP pod vlivem protizánětlivé léčby, měly jednak nižší riziko mortality z KV příčin o 25 %, ale dokonce i pokles rizika úmrtí z jakýchkoli příčin, a to dokonce o 31 % i po adjustaci na tradiční RF aterosklerózy.

Výsledky zmíněných průzkumů jsou nadmíru zajímavé, a pokud bychom měli možnost našim pacientům nabídnout léčbu ovlivňující subklinický zánět, a tedy paralelně i KV riziko, mohli bychom jim poskytnout významný benefit stran KV prognózy. Skutečností ovšem je, že i v současném portfoliu KV preventivní léčby je možné najít účinné látky s protizánětlivým působením. Valná většina běžně dostupných hypolipidemik má vliv na koncentraci hs-CRP (14), jak lze vidět v grafu 1 a tabulce 1 (15). Silná korelace mezi poklesem koncentrace LDL-c a snížením hs-CRP potvrzuje koncept redukce hladin LDL-c jako determinanty ovlivnění zánětu, což přispívá ke snížení KV rizika. Běžně dostupná

Graf 1. Korelace hladiny LDL-c a hs-CRP při léčbě hypolipidemiky (dle (14))



INZERCE

INZERCE

Tab. 1. Procentuální změny hs-CRP při různých modalitách hypolipidemické terapie (15)

	Clinical study	hsCRP (mg/L)			LDL-C (mg/dL)		
		pre	post	Δ	pre	post	Δ
Monoclonal antibody anti IL-1β							
Pravastatin (217)	PRINCE	2,4	2,0	−16,6% vs. baseline	142,9	97,5	−31,8% vs. baseline
Lovastatin (2, 218)	AFCAPS/TexCAPS	1,6	1,3	−14,8% vs. baseline	156,0	115,0	−27% vs. baseline
Atorvastatin (219, 220)	MIRACL	11,5	2,9	−75,0% vs. placebo	135,0	72,0	−40% vs. placebo
Pravastatin (76)	REVERSAL	3,0	2,9	−5,2% vs. baseline	150,2	110,4	−25,2% vs. baseline
Atorvastatin (76)	REVERSAL	3,0	1,8	−36,4% vs. baseline	150,2	78,9	−46,3% vs. baseline
Pravastatin (73,221)	PROVE IT–TIMI 22	11,9	2,1	−82,4% vs. baseline	106,0	95,0	−10,4% vs. baseline
Atorvastatin (73,221)	PROVE IT–TIMI 22	12,2	1,3	−89,3% vs. baseline	106,0	62,0	−41,5% vs. baseline
Simvastatin (222)	A-to-z Trial	2,01	0,17	−91,5% vs. baseline	112,0	62,0	−44,6% vs. baseline
Rosuvastatin (74)	JUPITER	4,2	2,2	−47,6% vs. baseline	108,0	55,0	−49,1% vs. baseline
Simvastatin (223)	Heart Protection Study	3,07	2,24	−27% vs. baseline	127,9	95,9	−25% vs. baseline
Atorvastatin (224)	ASCOT	2,4	1,8	−25,8% vs. baseline	136,8	85,6	−38,7% vs. baseline
Atorvastatin (225)	CARDS	1,3	1,2	−9,8% vs. baseline	121,0	60,0	−50,4% vs. baseline
Ezetimibe							
Ezetimibe + atorvastatin (226)		2,19	1,98	−10% vs. atorvastatin	101,8	89,5	−12,1% vs. atorvastatin
Ezetimibe + rosuvastatin (227)	EXPLORER	1,7	1,2	−17,8% vs. rosuvastatin	81,5	56,9	−30,2% vs. rosuvastatin
Ezetimibe + Simvastatin (88)	SHARP	1,1	0,99	−21% vs. placebo	106,0	68,9	−35% vs. placebo
Ezetimibe + Simvastatin (87)	IMPROVE-IT	1,9	1,6	−14% vs. simvastatin	67,7	49,9	−20% vs. simvastatin
Fibrates							
Fenofibrate (105)	FIELD	1,8	2,5	+38,9% vs. baseline	120	103	−14,2% vs. baseline
Fenofibrate + Simvastatin (108)	DIACOR	2,2	2,1	−15,9% vs. baseline	136,9	92,0	−29,1% vs. baseline
Fenofibrate + Ezetimibe (111)		2,5	1,9	−25,3% vs. baseline	159,7	124,6	−22,0% vs. baseline
Monoclonal antibody anti PCSK9							
Evolocumab (143, 228)	FOURIER	1,7	1,4	0% vs. placebo	92,0	30,0	−59% vs. placebo
Bococizumab (149)	SPIRE-1 and -2	1,88	1,84	+6,6% vs. placebo	96,5	34,7	−60,5% vs. placebo [§]
Alirocumab (140)	ODYSSEY COMBOII	3,58	3,51	−2% vs. baseline	108,0	53,3	−49,5% vs. baseline
Bile acid sequestrants							
Colesevelam HCl + statins (163)		2,0	1,3	−23,3% vs. statins	132,6	111,3	−21% vs. statins
Colestimide (164)		10,16	5,86	−42,3%	151,2	127,3	−14,4% vs baseline
MTP inhibitor							
Lomitapide (168)	NCT00943306	2,0	1,1	−45% vs. baseline	356,0	189,0	−45,5% vs. baseline [*]
Bempedoic acid							
Bempedoic acid + ezetimibe (181)	CLEAR Tranquility	2,2	1,3	−33% vs. placebo	129,8	96,2	−28,5% vs. placebo
CETP inhibitor							
Torcetrapib (187)	ILLUMINATE	1,30	1,34	+1% vs. placebo	79,7	60,5	−24% vs. placebo
Dalcetrapib (190, 191)	dal-OUTCOMES	1,5	1,6	+18% vs. placebo	76,4	76,4	no changes
Dalcetrapib (190, 191)	dal-OUTCOMES (analyzed for carriers of ADCY9 AA genotype)	1,71	1,61	−1,0 % vs. placebo	76,0		–
Evacetrapib (188)	ACCELERATE	1,52	1,65	+8,6% vs. baseline	81,6	54,7	−37,1% vs. placebo
Nicotinic acid							
Niacin (203)	NCT01216956	2,7	1,6	−40% vs. baseline	125	103	−17% vs. baseline

hypolipidemika, statiny, mají kromě schopnosti snižovat hladinu LDL-c také protizánětlivý efekt, zařazovaný mezi tzv. pleiotropní vliv statinů. Kromě ovlivnění tradičního RF aterosklerózy se můžeme spolehnout i na účinky antiinflatorní, které spolu s hypolipidemickým působením poskytují našim pacientům protekci stran redukce rizika KV příhod. Není zároveň nezbytně nutné laboratorně vyšetřovat koncentrace hs-CRP, protože můžeme s jistotou konstatovat, že léčba statinem snižuje nejen koncentraci hs-CRP, ale především ovlivňuje prozánětlivý stav organismu, a tedy zároveň progresi aterosklerózy i incidenci KV příhod (16, 17).

Koncept „čím níže, tím lépe“ stran koncentrace LDL-c a následného poklesu rizika KVO je opakovaně potvrzován a i z hlediska ovlivnění subklinického zánětu jej nelze než doporučit. Rozsáhlá metaanalýza z roku 2023 potvrdila známou skutečnost, kdy při poklesu LDL-c o 1 mmol/l

klesá riziko velkých KV příhod o 22 % (18), u osob v primární KV prevenci dokonce o 26 %. Vliv efektu celoživotního působení absence dvou zásadních rizikových faktorů aterosklerózy (arteriální hypertenze a dyslipidemie) na incidenci KV příhod a mortalitu z koronárních příčin byl hodnocen na základě souboru téměř půl milionu pacientů z UK Biobank (19). Šlo o srovnání osudu osob s geneticky nižším sTK (systolickým krevním tlakem) a LDL-c v průměrném věku 65 let (40–80 let), které byly sledovány 8–12 let a srovnány s běžnou populací. Výsledkem je zhodnocení, že každý pokles sTK o 10 mm Hg a současně snížení koncentrace LDL-c o 1 mmol/l je spojeno s redukcí rizika velkých KV příhod o 73 %, koronární příhody o 78 % a rizika úmrtí z koronárních příčin o 68 %. Z tohoto srovnání jednoznačně vyplývá, že nejen dobrá kompenzace arteriální hypertenze a dyslipidemie, ale také doba, po kterou

ji dosahujeme, je skutečně zásadní. Stále větší důraz je kladen na časné zahájení terapie u mladých rizikových jedinců. Pokud v rámci primární prevence odhalíme pacienta s KV rizikem a dyslipidemií, je nezbytné pátrat po dalších rizikových faktorech aterosklerózy a farmakoterapii zahajovat bez větších odkladů. V případě diagnózy arteriální hypertenze je málokterý pacient v nízkém KV riziku a u valné většiny musíme již při zahajování antihypertenzní léčby zvážit, jestli je daná osoba indikována k hypolipidemické léčbě. Pacient ve věku 45 let s optimálním profilem rizikových faktorů má šanci žít o 14 let déle bez kardiovaskulárního onemocnění oproti pacientovi s ≥ 2 RF aterosklerózy (20).

Data z italského registru Brisighella poprvé poukazují na dlouhodobý benefit snížení KV rizika na polovinu při vhodné léčbě (21). Autoři zjišťovali dlouhodobý efekt současné léčby arteriální hypertenze a dyslipidemie kombinací ACE-inhibitoru a statinu na incidenci velkých KV příhod. Zahnuti byli pacienti ze tří epidemiologických průzkumů v letech 2012–2020, přičemž šlo o hypertoniky s minimálně středně zvýšeným KV rizikem. Srovnáván byl dlouhodobý vliv rozdílných kombinací terapeutických režimů, přičemž kombinace ACE-inhibitoru perindoprilu s atorvastatinem v této studii u hypertoniků významně

snížil riziko KV příhody ve srovnání s léčbou samotným ACE-inhibitorem. Vzhledem k prokázanému vlivu perindoprilu na pokles hladiny hs-CRP jej lze též považovat za lék pozitivně ovlivňující chronický subklinický zánět (22, 23) a tedy ideální pro KV rizikové jedince.

V současné době stoupá snaha o včasnou diagnostiku KV rizikových jedinců a rychlou a souběžnou kontrolu arteriální hypertenze a dyslipidemie, tedy dvou hlavních RF aterosklerózy. Jde o léčbu velmi efektivní, která kromě vlivu na tradiční RF také snižuje subklinický zánět a pomáhá významně redukovat riziko KVO. Současně jde o nejjednodušší, nejlevnější a nejbezpečnější možnou cestu, jak dlouhodobě prospět pacientům stran snížení individuálního KV rizika, ale také jak snížit KV nemocnost v České republice se všemi socioekonomickými důsledky. Je-li indikováno zahájení dvojkombinační antihypertenzivní léčby, což je klinicky velmi častá situace, měli bychom automaticky uvažovat o indikaci fixní lékové formy, která je spojena s výrazně lepší adherencí a perzistencí k léčbě. Možností volby fixní trojkombinace antihypertenziv se statinem nabízíme pacientovi dosažení léčebných cílů rychle a efektivně za jakési dlouhodobé imitace příznivější konstelace RF, která rozhoduje o osudu našich pacientů.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115–26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207. PMID: 9887164.
- Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 22;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7. PMID: 35459215; PMCID: PMC9033871.
- Held C, White HD, Stewart RAH, et al.; STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017 Oct 24;6(10):e005077. doi: 10.1161/JAHA.116.005077. PMID: 29066452; PMCID: PMC5721818.
- Emerging Risk Factors Collaboration; Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1310–20. doi: 10.1056/NEJMoa1107477. PMID: 23034020; PMCID: PMC3714101.
- Badimon L, Peña E, Arderiu G, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol*. 2018 Mar 2;9:430. doi: 10.3389/fimmu.2018.00430. PMID: 29552019; PMCID: PMC5840191.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Antioxidant supplements to prevent mortality. *JAMA*. 2013 Sep 18;310(11):1178–9. doi: 10.1001/jama.2013.277028. PMID: 24045742.
- Tardif JC, et al; Aggressive Reduction of Inflammation Stops Events (ARISE) Trial Investigators. Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 May 24;371(9626):1761–8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60763-1. PMID: 18502300.
- STABILITY Investigators; Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1702–11. doi: 10.1056/NEJMoa1315878. Epub 2014 Mar 30. PMID: 24678955.
- Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):752–762. doi: 10.1056/NEJMoa1809798. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415610; PMCID: PMC6587584.
- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):404–410. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23265346.
- Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Feb;11(2 Pt 2):305–316. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.013. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29055633.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458. PMID: 34458905.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 27;391(10118):319–328. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29146124.
- Ruscica M, Ferri N, Macchi C, et al. Lipid lowering drugs and inflammatory changes: an impact on cardiovascular outcomes? *Ann Med*. 2018 Sep;50(6):461–484. doi: 10.1080/07853890.2018.1498118. Epub 2018 Oct 15. PMID: 29976096.
- Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 22;49(20):2003–9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.083. Epub 2007 May 4. PMID: 17512355.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998 Sep 1;98(9):839–44. doi: 10.1161/01.cir.98.9.839. PMID: 9738637.
- Clearfield M. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *Curr Atheroscler Rep*. 2006 Jan;8(1):8–9. PMID: 16455006.
- P M Burger, J A N Dorrestijn, S Koudstaal, et al. Course of the effects of LDL-cholesterol reduction on cardiovascular risk over time: a meta-analysis of 59 trials, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue Supplement_2, November 2023, ehad655.2515, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2515>
- Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Oct 8;322(14):1381–1391. doi: 10.1001/jama.2019.14120. PMID: 31475726; PMCID: PMC6724415.
- Wilkins JT, Ning H, Berry J, et al. Lifetime Risk and Years Lived Free of Total Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2012;308(17):1795–1801. doi:10.1001/jama.2012.14312
- Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, et al. Brisighella Heart Study Group. Correction: Cicero et al. Long-Term Impact of Different Triple Combination Antihypertensive Medications on Blood Pressure Control, Metabolic Pattern and Incident Events: Data from the Brisighella Heart Study. *J. Clin. Med*. 2021, 10, 5921. *J Clin Med*. 2022 Nov 30;11(23):7109. doi: 10.3390/jcm11237109. Erratum for: *J Clin Med*. 2021 Dec 17;10(24):5921. doi: 10.3390/jcm10245921. PMID: 36498826; PMCID: PMC9737114.
- Majej A, Dąbek J, Majewski M, et al. Effect of perindopril and bisoprolol on IL-2, INF- γ , hs-CRP and T-cell stimulation and correlations with blood pressure in mild and moderate hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018 Sep;56(9):393–399. doi: 10.5414/CP203249. PMID: 29809132.
- Awad K, Zaki MM, Mohammed M, Let al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Effect of the Renin-Angiotensin System Inhibitors on Inflammatory Markers: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc*. 2022 Oct;97(10):1808–1823. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.06.036. PMID: 36202494.