

**FIKSNE KOMBINACIJE ANTIHIPERTENZIVNIH LIJEKOVA
– NOVE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE**

**FIXED COMBINATIONS OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICATIONS
– NEW OPPORTUNITY IN TREATMENT OF HYPERTENSION**

MARIO LAGANOVIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – farmakoterapija; Antihipertenzivi – farmakologija, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Felodipin – farmakologija, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Ramipril – farmakologija, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Kombinirana farmakoterapija

Sažetak. Arterijska hipertenzija velik je javnozdravstveni problem. Rano otkrivanje te započinjanje liječenja temeljeno na procjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika presudno je za kardiovaskularnu i renalnu protekciju. Izbor prvog lijeka je nevažan jer će velika većina hipertoničara trebati više lijekova za kontrolu arterijskog tlaka. Inicijalno liječenje kombinacijom antihipertenzivnih lijekova povoljan je izbor osobito u bolesnika s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom gdje brzo i intenzivno snižavanje arterijskog tlaka rezultira znatnim smanjivanjem kardiovaskularnih incidenata. Fiksna kombinacija antihipertenziva može pojednostavniti liječenje i poboljšati suradljivost. Zadnje smjernice za liječenje hipertenzije Europskog društva za hipertenziju i Europskoga kardiološkog društva (ESH/ESC) iz 2007. godine te brojne studije čiji su rezultati publicirani u međuvremenu, daju prednost kombinacijama ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora s blokatorom kalcijjskih kanala ili diuretikom kao kombinacijom izbora. Fiksna kombinacija felodipina i ramipрила svakako je na tragu preporuka iz smjernica s dokazanim povoljnim učincima na kardiovaskularne komplikacije i bubrežnu, nedijabetičku bolest u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.

Descriptors: Hypertension – drug therapy; Antihypertensive agents – pharmacology, therapeutic use, administration and dosage; Felodipine – pharmacology, therapeutic use, administration and dosage; Ramipril – pharmacology, therapeutic use, administration and dosage; Drug therapy, combination

Summary. Arterial hypertension is one of the major public health problems. Early recognition and treatment, based on total cardiovascular risk assessment, is crucial for cardiovascular and renal protection. The choice of initial drug is often futile because most of hypertensive patients will need more than one medication for achieving blood pressure control. Initiation of treatment with combination of antihypertensive drugs is reasonable choice especially in high or very high risk patients where it is important to achieve prompt and intensive blood pressure control in order to reduce cardiovascular complications. Fixed combination of two antihypertensive drugs can simplify treatment and favour compliance. The last, 2007 ESH/ESC guidelines, and several studies published in the meantime, favour use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers with calcium channel blockers or diuretics as the combination of choice. Fixed combination of ramipril and felodipine is in agreement with guidelines recommendations with proven benefit on cardiovascular protection and non-diabetic kidney disease in patients with essential hypertension.

Liječ Vjesn 2010;132:94–98

Povišeni arterijski tlak jedan je od najčešćih rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih (KV) bolesti (infarkt miokarda, zatajivanje srca, moždani udar), ali i za kognitivnu disfunkciju (demencija), bubrežnu i perifernu vaskularnu bolest.¹ Prevalencija hipertenzije kreće se od 37 do 55% u europskim zemljama, dok je kod nas učestalost 37,5% prema rezultatima EH-UH-studije – 35,2% kod muškaraca i 39,7% kod žena.^{2,3} Svjesnost o postojanju hipertenzije relativno je visoka (72% u Hrvatskoj), no uspješnost liječenja nije na zadovoljavajućoj razini u većini zemalja: Italija 9%, Njemačka 7,8%, Engleska 21%, Španjolska 35,7%, Češka 17%, dok je u Hrvatskoj 19,4%.^{2,3} Zbog svega navedenog Europsko društvo za hipertenziju (ESH) i Europsko kardiološko društvo (ESC) već niz godina donose smjernice za zbrinjavanje bolesnika s povišenim arterijskim tlakom, a u njihovu zadnjem izdanju iz 2007. g naglasak je stavljen na procjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika u odnosu na arterijski tlak, na bubrežnu bolest čiji se parametri sada

preporučuju u rutinskoj primjeni pri procjeni oštećenja ciljnih organa te metabolički sindrom – novu kategoriju u stratifikaciji kardiovaskularnog rizika.⁴ Liječenje je usmjereno na smanjivanje oštećenja ciljnih organa i prevenciju nastanka visokorizičnih stanja, a ne samo na prevenciju kardiovaskularnih incidenata. S tim ciljem istaknuta je ravnopravnost svih pet skupina antihipertenziva u započinjanju liječenja, ali i nevažnost odabira prvog lijeka s obzirom na to da većina hipertoničara treba kombinacijsko liječenje uz uzimanje prednosti pojedinih lijekova u određenim kliničkim stanjima.⁴ Hrvatsko društvo za hipertenziju i Hrvatsko kar-

* Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb (mr. sc. Mario Laganović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Laganović, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; e-mail:mario.laganovic@zg.htmet.hr

Primljeno 10. srpnja 2009., prihvaćeno 25. listopada 2009.

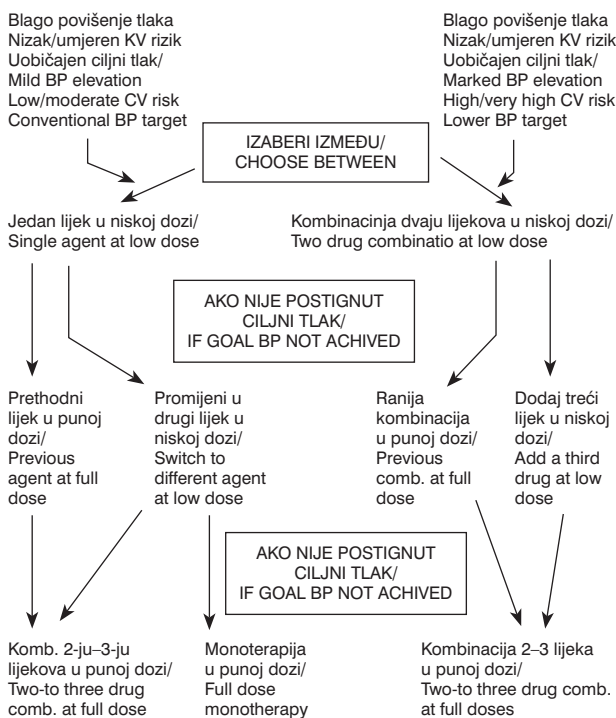
diološko društvo slijedili su primjer svojih krovnih udruga izdavanjem preporuka za liječenje hipertenzije prilagođenih našim uvjetima nastojeći približiti smjernice svakodnevnj praksi (dostupno i na www.hdh.hr www.kardio.hr).⁵

U ovom pregledu težište će biti na liječenju hipertenzije, izboru između monoterapije ili kombinacijske terapije u započinjanju liječenja te mjestu fiksnih kombinacija antihipertenziva u terapijskom algoritmu s posebnim osvrtom na novu fiksnu kombinaciju na našem tržištu ramiprila i felodipina.

Liječenje hipertenzije – mjesto fiksnih kombinacija antihipertenziva

Danas nema sumnje u korist od antihipertenzivnog liječenja. Studije kontrolirane placebom nedvojbeno su pokazale korist od antihipertenzivnog liječenja u snižavanju fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih incidenata.^{6–8} Povoljan učinak nađen je za svih pet skupina antihipertenziva (tiazidski diuretici, kalcijski antagonisti, β -blokatori, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora).⁴ Pojedine studije koje su međusobno uspoređivale učinak različitih antihipertenziva na snižavanje broja kardiovaskularnih incidenata našle su određene prednosti pojedinih skupina lijekova u određenim stanjima (infarkt miokarda, CVI, popuštanje srca), međutim, taj je učinak bio znatno manji u odnosu na korist od snižavanja tlaka *per se*.^{9–11} Specifična korist pojedinih vrsta lijekova neovisno o tlaku nađena je kod stanja koja se događaju ranije u kontinuumu kardiovaskularne bolesti, npr. protekcija supkliničkog oštećenja organa i prevencija visokorizičnih stanja (dijabetes, bubrežno zatajivanje, fibrilacija atrijska).¹² Prema ESH/ESC-smjernicama liječenje hipertenzije možemo započeti, uz uvođenje nefarmakoloških mjera, bilo monoterapijom bilo kombinacijskom terapijom (slika 1). Odluka o tome ovisit će o visini arterijskog tlaka, pridruženome kardiovaskularnom riziku

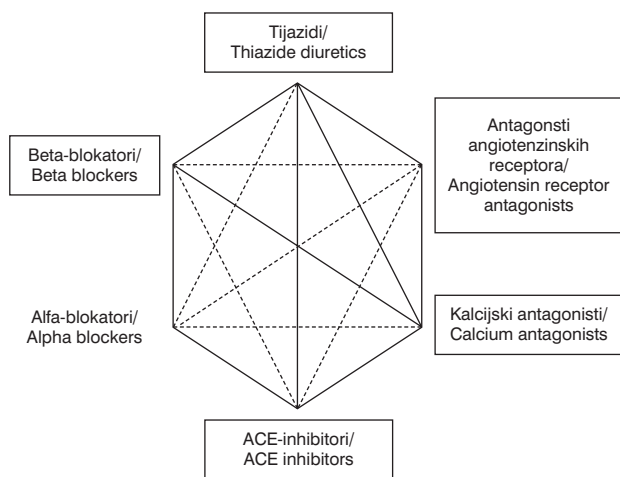
te ciljnim vrijednostima tlaka.⁴ Monoterapija može biti početno liječenje u bolesnika s blagim oblicima arterijske hipertenzije i niskim ili umjerenim ukupnim KV rizikom, no treba imati na umu da sposobnost bilo kojeg lijeka u monoterapiji da postigne ciljne vrijednosti tlaka ne prelazi 20–30% u općoj hipertenzivnoj populaciji. Mijenjanje lijekova u monoterapiji te postupna titracija do maksimalne doze često frustriraju bolesnika i liječnika, što dovodi do niske suradljivosti i nepotrebnog odgađanja postizanja kontrole arterijskog tlaka.⁴ U većini istraživanja kombinacija dvaju ili više lijekova bila je nužna da bi se postigla regulacija tlaka i unaprijed zacrtani ciljevi.^{9–11} To je osobito vrijedilo za bolesnike s 2. i 3. stupnjem hipertenzije i visokim ili vrlo visokim KV rizikom (tablica 1) i uz blago povišene vrijednosti arterijskog tlaka gdje se kombinacijsko liječenje preporučuje kao terapijski pristup prvog izbora.⁴ Prednosti takvog pristupa očituju se u mogućnosti da će niskodozna kombinacija biti s manje nuspojava nego monoterapija u maksimalnoj dozi; da će se skratiti vrijeme traženja učinkovite monoterapije u bolesnika s visokim vrijednostima tlaka i već prisutnim oštećenjem organa; a također dostupnost fiksnih kombinacija dvaju lijekova može pojednostavniti shemu liječenja, zamijeniti dotadašnje monokomponente i pospješiti ustrajnost i suradljivost, što može rezultirati bržom i boljom kontrolom arterijskog tlaka.⁴ Važnost ovakvog pristupa očitovala se u VALUE-studiji gdje su ispitanici koji su ranije postigli ciljne vrijednosti arterijskog tlaka imali na kraju praćenja manje KV incidenata.¹³ Također je važno spomenuti HOT-studiju i BPLTT-metaanalizu koje su upozorile na veći utjecaj intenzivnijeg sniženja tlaka na pojavu velikih KV događaja u odnosu na manje intenzivno liječenje.^{14–16} Tomu u prilog govori i nedavno objavljena ACCOMPLISH-studija koja je upozorila na dvije važne činjenice: definitivno je dokazana učinkovitost započinjanja liječenja fiksnom kombinacijom dvaju antihipertenziva (kalcijskog antagonista amlodipina i ACE-inhibitora benazeprila) te njihovu superiornost u odnosu na kombinaciju benazeprila i hidroklorotijazida u bolesnika s hipertenzijom i visokim rizikom od kardiovaskularnog incidenta.¹⁷ U prilog učinkovitosti fiksnih kombinacija govori i ADVANCE-studija na 11140 bolesnika s tipom 2 dijabetesa gdje je fiksna kombinacija ACE-inhibitora perindopрила i diuretika indapamida dovela do 18% manje KV događaja i 21% manje



Slika 1. Strategija liječenja: monoterapija vs kombinacijska terapija⁴
Figure 1. Monotherapy vs combination therapy strategies⁴

Tablica 1. Bolesnici visokog/vrlo visokog kardiovaskularnog rizika⁴
Table 1. High/very high risk subjects⁴

- Krvni tlak $\geq 180/ \geq 110$ mmHg
BP $\geq 180/ \geq 110$ mmHg
- Sistolički tlak >160 mmHg i nizak dijastolički tlak (<70 mmHg)
Systolic BP >160 mmHg with low diastolic BP (<70 mmHg)
- Šećerna bolest/Diabetes mellitus
- Metabolički sindrom/Metabolic syndrome
- ≥ 3 KV faktora rizika/ ≥ 3 CV risk factors
- Jedno ili više supkliničkih oštećenja ciljnih organa
One or more of the following subclinical organ damages:
 - EKG-om ili EHO-om potvrđena hipertrofija lijeve klijetke
ECG or ECHO confirmed left ventricular hypertrophy
 - Zadebljanje karotide ili plak (UZ)
US evidence of carotid artery wall thickening or plaque
 - Povišen pulsni tlak ili indeks gležanj/brahhijalno
Increases arterial stiffness
 - Umjeren porast kreatinina/Moderate increase in serum creatinine
 - Snižena eGFR ili klirens kreatinina
Reduced eGFR or creatinine clearance
 - Mikroalbuminurija ili proteinurija/Microalbuminuria or proteinuria
- Prisutna kardiovaskularna ili renalna bolest
Established cardiovascular or renal disease



Povoljne kombinacije u općoj hipertenzivnoj populaciji su označene punom linijom. / The preferred combinations in the general hypertensive population are represented as thick lines.

Uokvirane su one skupine antihipertenziva čiji je učinak potvrđen u kontroliranim studijama. / The frames indicate class of agents proven to be beneficial in controlled intervention trials.

Slika 2. Kombinacija antihipertenzivnih lijekova⁴
Figure 2. Combinations of antihypertensive drugs⁴

bubrežnih događaja (uglavnom pojave mikroalbuminurije).¹⁸ Na slici 2. prikazana je shema kombinacija različitih skupina antihipertenziva, dok su povoljne kombinacije prikazane punom linijom.⁴ Antihipertenzivna kombinacija mora imati različit i komplementaran mehanizam djelovanja, bolji antihipertenzivni učinak od zasebnih komponenata i manje nuspojava. Na našem tržištu trenutačno su prisutne fiksne kombinacije ACE-inhibitora i diuretika; blokatora angiotenzinskih receptora i diuretika, beta-blokatora i diuretika, nedihidropiridinskog antagonista kalcija i ACE-inhibitora, a odnedavno prvi put i kombinacija dihidropiridinskoga kalcijskog antagonista felodipina i ACE-inhibitora ramiprila koja će biti detaljnije prikazana.

Fiksna kombinacija felodipina i ramiprila

ACE-inhibitori i kalcijski antagonisti osiguravaju dugotrajn povoljan učinak na kardiovaskularne komplikacije povezane s arterijskom hipertenzijom. Njihov mehanizam djelovanja na srce, krvne žile i bubrežni sinergističan je u snižavanju arterijskog tlaka uz dobru podnošljivost i nizak postotak nuspojava te nedijabetogeno djelovanje, što ove dvije skupine antihipertenziva čini lijekovima izbora u terapiji sve većeg broja bolesnika s metaboličkim sindromom.^{4,19,20}

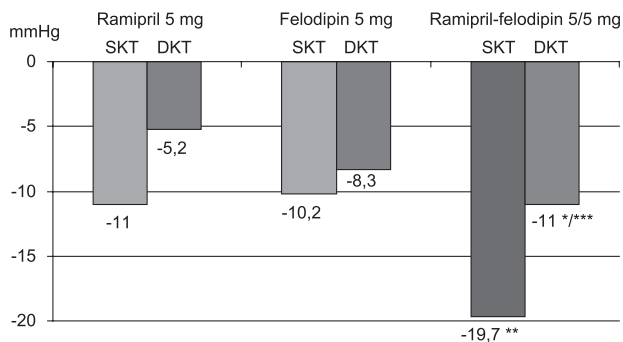
Farmakološki profil

Ramipril je predlijevak aktivnog metabolita ramiprilata, koji nastaje nakon prvog prolaska kroz jetru, a čiji je vazodilatatorni učinak posljedica inhibicije pretvorbe angiotenzina I u angiotenzin II reverzibilnim blokiranjem angiotenzin-konvertirajućeg enzima u plazmi i vaskularnoj stijenci.²¹ Ramipril se dobro apsorbira nakon oralne primjene, ali je manje učinkovit od ramiprilata koji se lošije apsorbira, ali ima bolji antihipertenzivni učinak.^{22,23} Felodipin blokira ulazak kalcija u glatke mišićne stanice uzrokujući posljedičnu vazodilataciju.²⁴ Ramiprilat izražava svoj antihipertenzivni učinak djelujući na arterije i vene (u bubrežnu dominantno na eferentnu arteriolu), dok felodipin djeluje selektivno na sistemske arteriole i nema nikakvog učinka na plućne arteriole

kao ni na venski sustav.^{25,26} Stotinu puta je selektivniji za glatke mišićne stanice nego za tkivo miokarda tako da ne utječe na kontraktilnost ili provodljivost miokarda u antihipertenzivnim dozama.²⁶ Ima blag natriuretski i diuretski učinak tako da ne dolazi do retencije tekućine o čemu treba voditi računa kada pokušavamo edemu nogu, kao njegovu najčešću nuspojavu, liječiti diuretikom – tu se ističe povoljan i komplementaran učinak ACE-inhibitora koji dilatacijom venula snižava hidrostatski tlak u kapilarnom bazenu nastao vazodilatacijom arteriola pod utjecajem kalcijskog antagonista, što dovodi do regresije edema.²⁴ Nadalje, felodipin u bubrežnu dovodi do dilatacije dominantno aferentne arteriole.²⁷ Nema učinka na glomerularnu filtraciju (GFR) u hipertoničara s normalnom bubrežnom funkcijom, no u renalnoj insuficijenciji može dovesti do značajnijeg snižavanja GFR.^{24,28} Formulacija lijeka s postupnim otpuštanjem sprječava refleksnu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS-a) i simpatikusa te posljedičnu tahikardiju. Istodobno uzimanje ramiprila i felodipina ne uzrokuje klinički značajne farmakokinetičke interakcije. Dobro se apsorbiraju nakon oralnog uzimanja, a na bioraspoloživost ne utječe istodobno uzimanje hrane. Oba su vezana za proteine plazme (ramiprilat 56%, felodipin 99%), a vršne koncentracije postižu nakon 3 h (felodipin) i 2,5–5 h (ramiprilat) uz poluvrijeme eliminacije 13–17 sati za ramiprilat i 25 sati za felodipin. Oba se inaktiviraju u jetri i kao inaktivni metaboliti izlučuju urinom.²¹ Na farmakokinetiku ramiprilata značajno utječe bubrežna insuficijencija, što zahtijeva prilagodbu doze. Jetrena insuficijencija usporava pretvorbu ramiprila u ramiprilat do 50% u bolesnika s cirozom.²³ Na farmakokinetiku felodipina utječe jetrena insuficijencija (bubrežna ne), što zahtijeva prilagodbu doze.^{24,26} Glavni farmakodinamski učinak ramiprila i felodipina je klinički značajno sniženje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Ramipril u dozi od 10 mg značajno smanjuje KV rizik u visoko rizičnih bolesnika putem regresije hipertrofije lijeve klijetke i sprječavanjem ozljede miokarda ishemijom/reperfuzijom.^{29,30} Felodipin u dozi od 5 do 10 mg na dan dovodi do regresije indeksa mase lijeve klijetke (engl. LVMI) u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.³¹ Pojedinačni antihipertenzivni učinak ramiprila i felodipina značajno je povećan njihovim zajedničkim davanjem.²¹ Sinergistički učinak se vjerojatno javlja jer natriuretski učinak felodipina pridonosi antihipertenzivnom učinku ramiprila, a inhibicija stvaranja angiotenzina II pridonosi smanjenom ulasku kalcija u glatke mišićne stanice.^{19,27} Klinički značajne farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije felodipina i ramiprila s drugim lijekovima ne razlikuju se od već poznatih za svaku monokomponentu.²¹

Terapijska učinkovitost

Kliničko značenje fiksne doze ramiprila/felodipina evaluirano je u više studija u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i nedijabetičkom bubrežnom bolesti.^{32–38} Fiksna kombinacija ramiprila i felodipina pokazala se učinkovitijom u snižavanju sistoličkog i dijastoličkog tlaka u usporedbi s monokomponentama u jednakoj dozi (slika 3).^{32,34} Također su Scholze i sur. pokazali da niskodozirana fiksna kombinacija ramiprila i felodipina može biti učinkovitija od monokomponenti kao inicijalna terapija u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.³⁵ U drugoj studiji evaluirana je kombinacija felodipina i ramiprila u 150 bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Dvanaest mjeseci bolesnici su dobivali 2,5/2,5 mg felodipina i ramiprila, da bi u slučaju neposti-



SKT sistolički krvni tlak / systolic blood pressure

DKT dijastolički krvni tlak / diastolic blood pressure

* $p=0,014$ fiksna kombinacija vs ramipril monoterapija

$p=0,014$ fixed combination vs ramipril monotherapy

** $p<0,01$ fiksna kombinacija vs ramipril i felodipin monoterapija

$p<0,01$ fixed combination vs ramipril and felodipine monotherapy

*** $p<0,001$ fiksna kombinacija vs felodipin monoterapija

$p<0,001$ fixed combination vs felodipine monotherapy

Slika 3. Jači antihipertenzivni učinak kombinacije felodipina i ramiprila u odnosu na monokomponente³²

Figure 3. Increased antihypertensive effect of combination of felodipine and ramipril compared to monocomponents³²

zanja ciljnih vrijednosti tlaka doza bila povišena na 5/5 mg. Kao 3. i 4. lijek dodavani su metoprolol i hidroklorotijazid. Na kraju praćenja u 98% bolesnika postignuta je regulacija tlaka od čega 80,3% u onih koji su dobivali samo fiksnu kombinaciju ramiprila i felodipina.³⁶

Renoprotektivni učinak fiksne kombinacije ramiprila i felodipina istraživani u NEPHROS-studiji na 158 bolesnika s nedijabetičkom bubrežnom bolesti i nekontroliranom hipertenzijom koji su kao bazalnu terapiju dobivali diuretik i beta-blokator. Randomizirani su na fiksnu kombinaciju ramiprila i felodipina te na svaku monokomponentu zasebno. Praćeni su ukupno 1,8 g, a srednja doza po grupama bila je u kombinaciji 5/5 mg, felodipin 9 mg, ramipril 10 mg na dan. Nije bilo razlike u postignutom sniženju tlaka, ali je opaženo sporije snižavanje GFR u grupi koja je primala kombinacijsku terapiju u usporedbi s felodipinskom grupom, no ne i s ramiprilskom grupom.³⁷ U REIN-2-studiju uključeni su bolesnici s reduciranim klirensom kreatinina, proteinurijom i kontroliranom hipertenzijom koji su dobivali ramipril uz druge lijekove (osim felodipina i ARB). Oni su randomizirani u dvije grupe: konvencionalnu (dijastolički tlak <90 mmHg, $n=168$) ili intenziviranu kontrolu arterijskog tlaka (<130/80 mmHg, $n=167$) koja je postignuta dodatkom felodipina 5 mg u trećine bolesnika, dok je u dozi od 10 mg felodipina regulacija postignuta u više od dvije trećine bolesnika. U ovoj studiji nije opažena razlika u usporavanju smanjivanja GFR između dviju grupa (-4,6 vs -5,0 ml/min/godinu).³⁸

Nuspojave

Fiksna doza ramiprila i felodipina pokazala se dobro podnošljivom u kliničkim pokusima u odraslih bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.^{32,34,36} Najčešće nuspojave povezane s felodipinom bile su glavobolja, perifirni edemi i crvenilo, dok je kašalj bio glavna nuspojava ramiprila. Ovdje vrijedi ponoviti komplementaran učinak ACE-inhibitora i kalcijevog antagonista (nedihidropiridinskog) na manju incidenciju edema nogu jer ACE-inhibitor dilatacijom venula smanjuje hidrostatski tlak u kapilarnom bazenu nastao vazodilatacijom arteriola pod utjecajem kalcijevog antagonista, što dovodi do regresije edema. U najvećem,

dvostruko slijepom, randomiziranom pokusu u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom koji je uspoređivao kombinaciju ramiprila i felodipina s monokomponentama zabilježen je sličan profil nuspojava, a prekid uzimanja lijekova iznosio je 5,1%, 0,5% i 3,8% u grupi s fiksnom kombinacijom, na monoterapiji ramiprilom odnosno felodipinom.³⁴ U drugoj studiji zabilježena je niža učestalost nuspojava – 28% u grupi koja je dobivala fiksnu kombinaciju felodipina i ramiprila (5/5 mg) u odnosu na grupu koja je dobivala samo felodipin (10 mg) – 41%.³³

Zaključak

Arterijska hipertenzija velik je javnozdravstveni problem. Rano otkrivanje te započinjanje liječenja temeljeno na procjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika presudno je za kardiovaskularnu i renalnu protekciju. Izbor prvog lijeka je nevažan jer će velika većina hipertoničara trebati 2 ili više lijekova za kontrolu arterijskog tlaka. Tu se nameće kao izbor kombinacija antihipertenzivnih lijekova osobito u bolesnika s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, a poboljšana suradljivost u slučaju uzimanja fiksne kombinacije te brže i intenzivnije snižavanje arterijskog tlaka rezultiraju znatnim smanjivanjem broja kardiovaskularnih incidenata. Ispravnost ovakvog pristupa potvrdile su i nedavno objavljene studije na koje se osvrnuo i profesor Mancia, jedan od autora ESH/ESC-smjernica, na posljednjem Europskom kongresu o hipertenziji održanom u lipnju 2009. godine u Milanu kada je najavio »update« aktualnih smjernica u jesen ove godine: »... nove će smjernice ponovo naglasiti važnost provođenja kombinacijske terapije kao prve linije u visokorizičnih bolesnika. Još 2007. smo zauzeli čvrst stav tomu u prilog, što je i potvrđeno u međuvremenu u rezultatima ACCOMPLISH, ADVANCE, HYVET, ASCOT i ONTARGET-studije. Arterijski tlak moramo spustiti brzo (u tih bolesnika) da spriječimo katastrofu, a tomu zasigurno idu u prilog i nedavna opažanja o boljoj suradljivosti bolesnika u uzimanju terapije ako se započne s kombinacijskim liječenjem. Dokazi sada govore u prilog kombinaciji ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora s blokatorom kalcijevih kanala ili diuretikom kao kombinacijom izbora. No to ne znači da druge kombinacije nisu korisne...«.⁴⁰ Fiksna kombinacija felodipina i ramiprila svakako je na tragu preporuka iz smjernica s dokazanim povoljnim učincima na kardiovaskularne komplikacije i bubrežnu, nedijabetičku bolest u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.

LITERATURA

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A i sur. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347–60.
2. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu. *Medicus* 2007;16:137–43.
3. Jelaković B, Kuzmanić D, Laganović M. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj EH-UH 2001. *Liječ Vjesn* 2001;123:334–6.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A i sur. 2007. ESH/ESC Guidelines for Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105–87.
5. Jelaković B, Kuzmanić D, Miličić D i sur. Smjernice za dijagnostičiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Praktične preporuke Hrvatske radne skupine i osvrt na smjernice ESH-ESC 2007. *Liječ Vjesn* 2008;130(5–6):115–32.
6. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Medical Research Council. Br Med J* 1985;291:97–104.
7. SHEP Collaborative 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;265:3255–64.
8. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–85.

9. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR i sur. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumezide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
10. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM i sur. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805–16.
11. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE i sur. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995–1003.
12. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005; 23:1113–20.
13. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M i sur. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022–31.
14. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG i sur. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755–62.
15. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527–35.
16. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410–19.
17. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–28.
18. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:977–87.
19. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs* 2002;62(3):443–62.
20. Williams B. Recent hypertension trials: implications and controversies. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(6):813–27.
21. Cvetkovic RS, Plosker GL. Ramipril/Felodipin extended-Release Fixed-Dose Combination. *Drugs* 2005;65(13):1851–68.
22. Warner GT, Perry CM. Ramipril: a review of its use in the prevention of cardiovascular outcomes. *Drugs* 2002;62(9):1381–406.
23. Todd PA, Benfield P. Ramipril: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1990; 39(1):110–35.
24. Todd PA, Faulds D. Felodipin: a review of the pharmacology and therapeutic use of the extended release formulation in cardiovascular disorders. *Drugs* 1992;44(2):251–77.
25. Faulds D, Sorkin EM. Felodipin: a review of the pharmacology and therapeutic use of the extended release formulation in older patients. *Drugs* 1992;2(5):374–88.
26. Kirsten R, Nelson K, Kirsten D i sur. Clinical Pharmacokinetics of vasodilators. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(6):457–82.
27. Messerly FH. Combination in the treatment of hypertension: ACE inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1999;12(Suppl 2): 86S–90S.
28. Pedersen EB, Bech JN, Nielsen CB i sur. A comparison of the effect of ramipril, felodipin and placebo on glomerular filtration rate, albuminuria, blood pressure and vasoactive hormones in chronic glomerulonephritis. *Scan J Clin Lab Invest* 1997;57:673–81.
29. The 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):145–53.
30. Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q i sur. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12):2200–6.
31. Nalbantgil I, Onder R, Kiliccioglu B i sur. The efficacy of felodipine ER on regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary hypertension. *Blood Press* 1996;5:285–91.
32. Sholze J, Bauer B, Massaro J. Antihypertensive profiles with ascending dose combinations of ramipril and felodipin ER. *Clin Exp Hypertens* 1999;21(8):1447–62.
33. Coca A, Calvo C, Sobrino J i sur. Low dose fixed combination therapy is a better strategy than dose increasing in patients not controlled by monotherapy: a double blind, randomized study assessed by 24-h blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2001;(Suppl 2):152.
34. Poisson P, Bauer B, Schueler E i sur. Ramipril and felodipine: a comparison of the efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy. *Curr Med Res Opin* 1996;13(8):445–56.
35. Sholze J, Bida M, Hansen A i sur. Initiation of hypertension treatment with a fixed dose combination or its monocomponents – does it really matter? *Int J Clin Pract* 2006;60(3):265–74.
36. Haasis R, Thorsen M, Schobel W i sur. Long-term antihypertensive therapy with a fixed combination of felodipine ER and ramipril. *J Drug Assess* 1999;2:19–26.
37. Herlitz H, Harris K, Risler T i sur. The effects of an ACE inhibitor and calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;21:58–65.
38. Ruggenti P, Perna A, Loriga G i sur. Blood pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9463): 939–46.
39. Nainggolan L. Some surprises in update to European Hypertension Guidelines. <http://www.medscape.com/viewarticle/704457?src=top10>. Pristupljeno 1. 7. 2009.