

## Fiksne kombinacije

### *Fixed Combinations*

**Diana Delić-Brkljačić**

Zavod za bolesti srca i krvnih žila

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog i Stomatološkog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu

KB "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

**Sažetak** Fiksna kombinacija antihipertenzivnih lijekova pojednostavnjuje liječenje i poboljšava suradljivost bolesnika. Fiksne kombinacije omogućuju jednostavnije doziranje te ih bolesnici bolje prihvaćaju. Proces titriranja do optimalnog učinka se pojednostavnjuje, što sve pridonosi boljem poštivanju uputa o uzimanju lijeka i većoj djelotvornosti. Kombiniranje lijekova koji imaju komplementaran mehanizam djelovanja može pospješiti korisne učinke obiju komponenata, dok se neželjena djelovanja visokodozne monoterapije mogu reducirati. Osim reguliranja arterijskog tlaka, ovakve kombinacije dokazano dodatno smanjuju pojavnost kardiovaskularnih događaja djelujući na sam mehanizam nastanka bolesti. Posljednje smjernice za liječenje hipertenzije Europskog društva za hipertenziju i Europskoga kardiološkog društva (ESH/ESC) iz 2007. godine koje su obnovljene 2009. godine, kao i rezultati brojnih novijih istraživanja daju prednost kombinacijama ACE-inhibitora ili angiotenzinskih receptora s blokatorom kalcijevih kanala ili diuretikom kao kombinacijom izbora.

**Ključne riječi:** hipertenzija, monoterapija, kombinacijska terapija, fiksna terapija

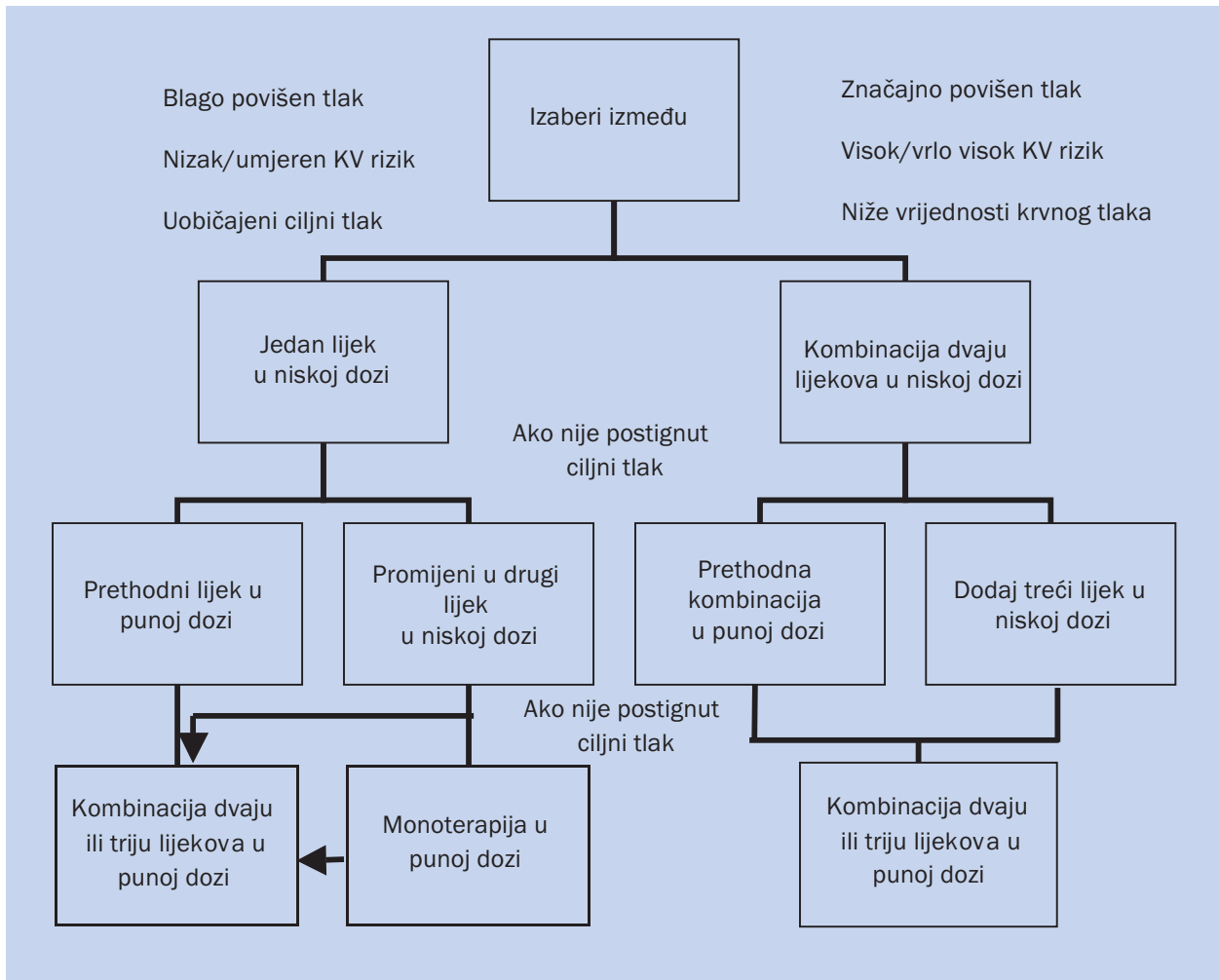
**Summary** Fixed combinations of antihypertensive drugs simplify treatment and enhance patient compliance. They facilitate dosage and they are therefore better accepted by patients. Drug titration to optimal effects is simplified, which improves compliance and efficacy. The combination of drugs with complementary mechanisms of action may enhance useful effects of both components, while undesirable effects of high-dose monotherapy may be reduced. In addition to blood pressure regulation, such combinations additionally decrease the rate of cardiovascular events, acting on the mechanisms causing the disease. The latest guidelines for the treatment of hypertension of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology (ESH/ESC) issued in 2007 and renewed in 2009, as well as the results of numerous new studies indicate the combinations of ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers with calcium-channel blockers or diuretics as combination therapies of choice.

**Key words:** hypertension, monotherapy, combination therapy, fixed therapy

Liječenje hipertenzije ponajprije podrazumijeva dijetu i promjenu životnog stila kao prvi korak u liječenju, a među nefarmakološkim mjerama preporučuju se smanjenje unosa soli i alkohola, redovita tjelesna aktivnost, smanjenje tjelesne težine i prekid pušenja. Unatoč dosljedno provedenim navedenim mjerama, većini bolesnika s arterijskom hipertenzijom potrebna je medikamentna terapija kako bi se postigla zadovoljavajuća regulacija arterijskog tlaka. Mnoge studije su dokazale učinkovitost antihipertenzivne terapije u snižavanju arterijskog tlaka, ali i u smanjenju incidencije fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja (1-3).

Prema posljednjim smjernicama Europskoga društva za hipertenziju (ESH) i Europskog kardiološkog društva (ESC) u liječenju hipertenzije važna se uloga daje procjeni ukupnog kardiovaskularnog rizika u odnosu na arterijski tlak, na bubrežnu bolest čiji se parametri preporučuju u procje-

ni stupnja oštećenja ciljnih organa, te metabolički sindrom (4, 5). Danas se liječenje hipertenzije ne temelji samo na prevenciji kardiovaskularnih događaja, nego je cilj liječenja također smanjiti oštećenje ciljnih organa i prevenirati nastanak visokorizičnih stanja (4, 5). Naglašava se ravnopravnost svih skupina antihipertenziva kod izbora prvog lijeka za početak liječenja jer većina hipertoničara treba kombinaciju antihipertenziva. Za antihipertenzive svih pet skupina (tijazidski diuretici, beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora) rezultati mnogobrojnih studija su pokazali njihovu korist u smanjivanju broja fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja kod hipertenzivnih bolesnika (4). Prema smjernicama ESH/ESC iz 2007. godine koje su obnovljene 2009. godine, liječenje hipertenzije možemo započeti ili monoterapijom ili kombinacijskom terapijom, naravno uz nefarmakološke mjere (slika 1) (6).



Slika 1. Strategija liječenja: monoterapija ili kombinacijska terapija

Kako ćemo započeti liječenje hipertenzije ovisi o visini arterijskog tlaka, procijenjenome kardiovaskularnom riziku i ciljnim vrijednostima tlaka. Ako se radi o bolesniku s blažim stupnjem hipertenzije i niskim ili umjerenim ukupnim kardiovaskularnim (KV) rizikom, liječenje možemo početi jednim lijekom (monoterapija). Kombinacijsko liječenje preporučuje se kao terapija prvog izbora kod bolesnika s 2. i 3. stupnjem hipertenzije i visokim ili vrlo visokim KV rizikom (tablica 1).

Prednosti takvog pristupa očituju se u rezultatima istraživanja koji su pokazali da kombinacija nižih doza lijekova dovodi do manjeg broja nuspojava u odnosu na monoterapiju u maksimalnoj dozi. Nadalje, takvim se pristupom skraćuje vrijeme traženja optimalno učinkovite doze lijeka primijenjenog kao monoterapija kod bolesnika koji imaju visoke vrijednosti arterijskog tlaka i oštećenja ciljnih organa. Na taj se način dokazano smanjuje broj kardiovaskularnih događaja (7). Isto tako, dostupnost fiksnih kombinacija lijekova može poboljšati suradljivost i ustrajnost bole-

snika i na taj način dovesti do brže i bolje regulacije arterijskog tlaka (4).

Tablica 1. Bolesnici visokog/vrlo visokog kardiovaskularnog rizika

Krvni tlak $\geq 180 / \geq 110$ mmHg
Sistolički tlak $> 160$ mmHg i nizak dijastolički tlak ( $< 70$ mmHg)
Šećerna bolest
Metabolički sindrom
$\geq 3$ KV čimbenika rizika
Jedno ili više supkliničkih oštećenja ciljnih organa <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrofija lijeve klijetke potvrđena EKG-om ili EHO-om</li> <li>• Zadebljanje karotide ili plak</li> <li>• Povišen pulsni tlak ili indeks gležanj/brahiralno</li> <li>• Umjeren porast kreatinina</li> <li>• Snižena eGFR ili klirens kreatinina</li> <li>• Mikroalbuminurija ili proteinurija</li> </ul>
Prisutna kardiovaskularna ili renalna bolest

## Kombinacije antihipertenziva i fiksne kombinacije

Tri četvrtine bolesnika s hipertenzijom trebaju više od jednog lijeka za postizanje ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka.

Osnovni uvjeti za kombiniranje antihipertenzivnih lijekova su ovi: različit, a komplementaran mehanizam djelovanja, dokazi o većem antihipertenzivnom učinku kombinacije u odnosu na zasebne učinke komponenata kombinacije te povoljan profil podnošljivosti kombinacije lijekova.

Fiksnom kombinacijom tradicionalno nazivamo tabletu ili kapsulu koja sadržava dvije ili više aktivnih tvari (engl. FDC: *fixed-dose combination*). Međutim, kod antihipertenzivne terapije riječ fiksno ne odnosi se na fiksne doze uključenih lijekova. Bolje je upotrebljavati riječ fleksibilno (engl. *flexible*) umjesto fiksno, kao oznaku da su na raspolaganju različite kombinacije doza jedne, a često i objiju komponenata u jednoj tableti (engl. *flexible-dose combination*) (8, 9).

## Učinkovitije sniženje krvnog tlaka

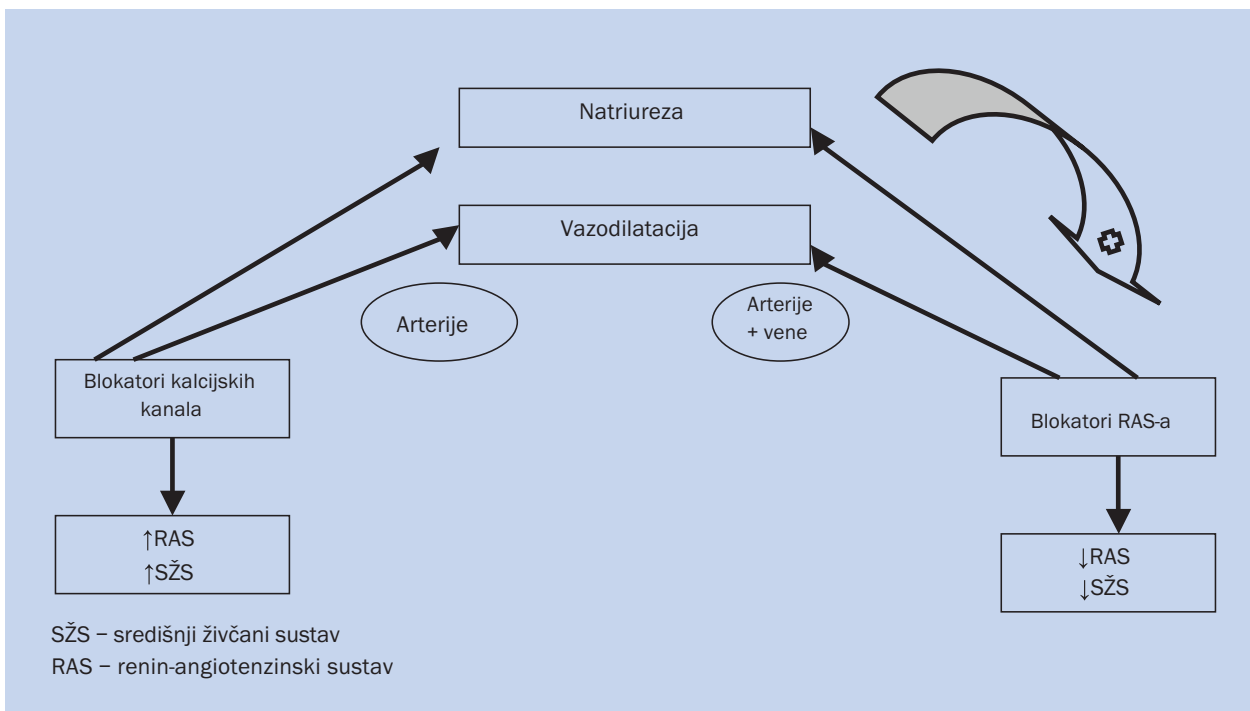
Jedan od razloga za uporabu dvaju antihipertenziva u nižoj dozi kao prvi izbor u liječenju hipertenzije jest mogućnost djelovanja na više od jednog potencijalnog mehanizma nastanka povišenog arterijskog tlaka te tako učinkovitije snižavanje arterijskog tlaka. Na žalost, često nije moguće utvrditi mehanizam i etiologiju povišenja arterijskog tlaka kod svakoga pojedinog hipertoničara te stoga opti-

malna terapija koja bi dovela do ciljnih vrijednosti krvnog tlaka nije poznata. Do danas, samo grubi surogati – dob i etnička skupina u nekim smjernicama – upotrebljavaju se kao markeri statusa renin-angiotenzinskog sustava (RAS) (1). S druge strane, nema načina utvrditi određeni specifični lijek za pojedinog bolesnika i zato je vrijedan pokušaj djelovanja na dva potencijalna mehanizma upotrebom dvaju lijekova u inicijalnom liječenju. Danas je takav pristup općeprihvaćen u posljednjim Europskim i Američkim smjernicama za velik broj bolesnika s novootkrivenom hipertenzijom (6, 10).

Tako, prema ESH/ESC 2009 (6):

- ACE-inhibitori i blokatori kalcijevih kanala preporučena su kombinacija antihipertenzivne terapije
- ACE-inhibitori i blokatori kalcijevih kanala imaju prednost pred kombinacijom ACE-inhibitora i diuretika jer u većoj mjeri smanjuju kardiovaskularne događaje
- Na temelju rezultata studije ACCOMPLISH ESH svrstava kombinaciju ACE-inhibitora i antagonista kalcija u prvu liniju antihipertenzivne terapije za bolesnike s hipertenzijom 2. ili 3. stupnja i/ili pridruženim KV rizičnim čimbenicima (11).

Osim toga, inicijalna upotreba dvaju antihipertenziva može imati teoretsku prednost u nadilaženju kompenzacijskih fizioloških mehanizama koji se pokrenu uvođenjem jednog antihipertenziva, a koji mogu smanjiti učinkovitost svakog antihipertenziva primijenjenog kao monoterapija. Primjer takvog kompenzacijskog mehanizma prikazan je na slici 2. koja pokazuje aktivaciju kompenzacijskih mehanizama kod primjene kombinacije antagonista kalcija i blokatora

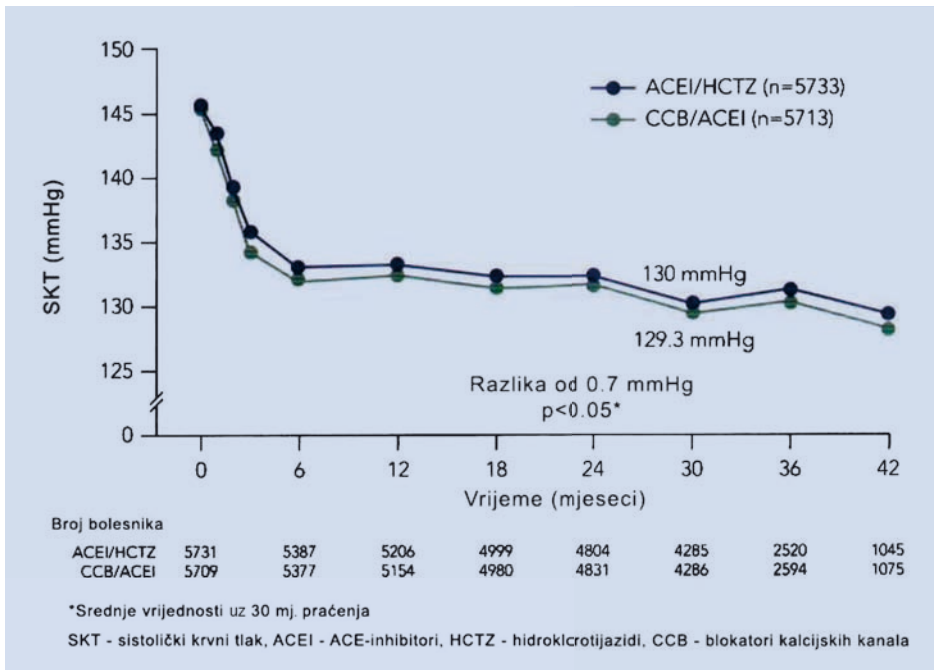


Slika 2. Kompenzacijski mehanizmi djelovanja blokatora kalcijevih kanala i blokatora RAS-a na žilnu i bubrežnu funkciju, SŽS i aktivnost RAS-a

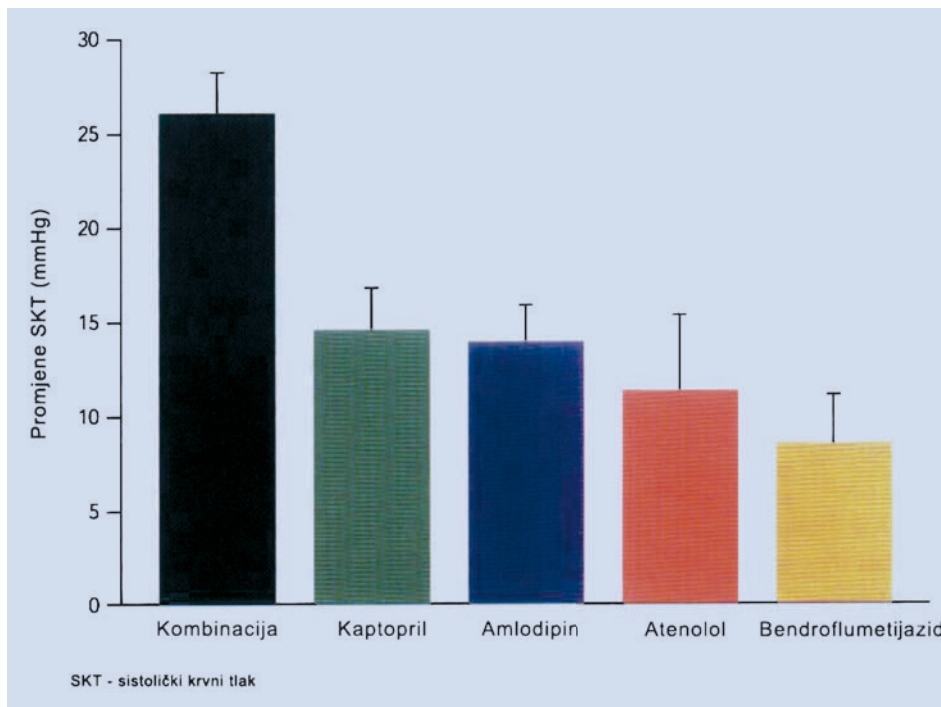
RAS-a (8). Isto tako, osim ovih teoretskih razloga, za upotrebu dvaju lijekova u inicijalnom liječenju hipertenzije realnost je da većina bolesnika treba uzimati dva ili više lijekova za postizanje preporučenih ciljnih vrijednosti krvnog tlaka. Razumno je očekivati da ćemo započinjanjem liječenja hipertenzije s dva lijeka brže i efikasnije postići sniženje krvnog tlaka i da će potreba za titracijom terapije biti manja (8). Razlozi za takva očekivanja jasno su prikazani u rezultatima studije ACCOMPLISH (1.1) (slika 3).

Rezultati istraživanja Mahmuda i suradnika pokazali su da fiksna kombinacija 1/4 doze četiriju antihipertenziva (kaptopril, amlodipin, atenolol i bendroflumetijazid) dovodi do značajno većeg sniženja krvnog tlaka u odnosu na maksimalnu dozu svakog lijeka u monoterapiji, što pokazuje slika 4 (12).

Drugi povoljan učinak takvog pristupa liječenju hipertenzije jest manji broj nuspojava lijekova koji su se nalazili u toj



Slika 3. Studija ACCOMPLISH: promjene sistoličkoga krvnog tlaka tijekom vremena (11)



Slika 4. Učinak na sistolički krvni tlak maksimalne doze lijeka primijenjenog kao monoterapija u usporedbi s fiksnom kombinacijom koja sadržava 4 lijeka u 1/4 maksimalne doze svakog od njih (12)

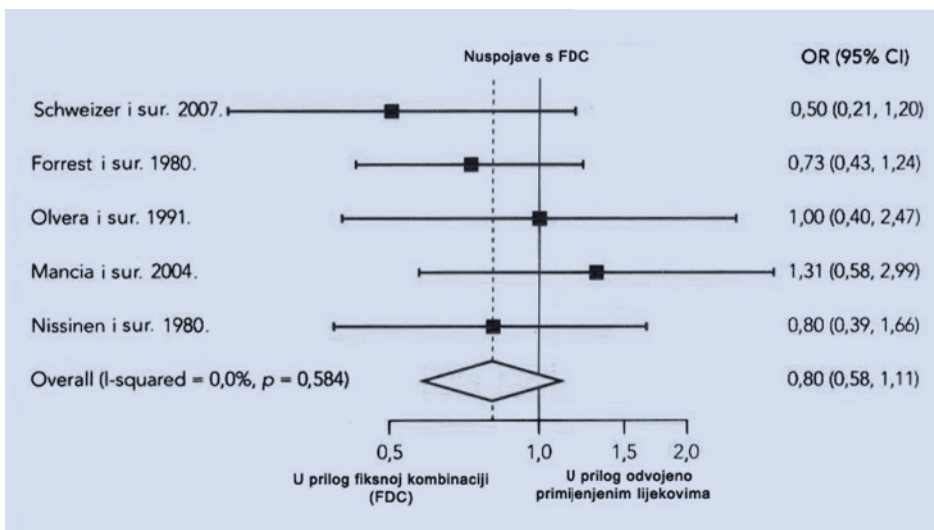
fiksnoj kombinaciji u niskoj dozi u odnosu na situaciju kad se daju pune doze lijekova u monoterapiji (8).

## Smanjenje broja nuspojava

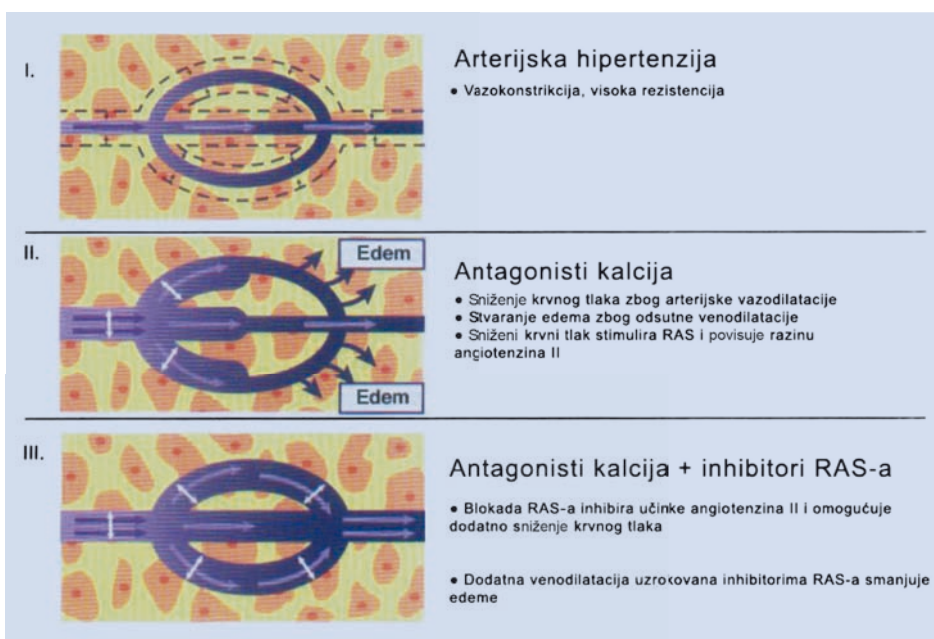
Smatra se da će nuspojave biti rjeđe pri uporabi nižih doza lijekova u fiksnoj kombinaciji iako je razumno pretpostaviti da će dva lijeka različitih skupina dovesti do više nuspojava nego lijek jedne skupine. Naime, nuspojave svih antihipertenziva, osim blokatora RAS-a, ovisne su o dozi (13). Posljedično tomu, preporuka da se upotrijebe niske doze dvaju lijekova u kombinaciji trebala bi dovesti do sniženja krvnog tlaka koje je vjerojatno ekvivalentno davanju pune doze svakog lijeka, ali bez nuspojava povezanih s pojedinim lijekom (6, 10). Nadalje, u određenim situaci-

jama, djelovanje drugog lijeka može smanjiti broj nuspojava potaknutih prvim lijekom. Jedan takav primjer vezan je uz kombiniranu upotrebu blokatora kalcijevih kanala s blokatorom RAS-a. Glavna nuspojava koja ograničava upotrebu dihidropiridinskog antagonista kalcija je edem skočnih zglobova, što je dokazano u više randomiziranih kliničkih studija uključujući ASCOT (14) i VALUE (7). Međutim, više je studija pokazalo da istodobna upotreba blokatora RAS-a značajno smanjuje ovu nuspojavu (15, 16). Nedavna metaanaliza studija koje uspoređuju djelovanja fiksne kombinacije dvaju lijekova u usporedbi s dva ista lijeka uključena u fiksnu kombinaciju, ali primijenjena odvojeno, pokazala je da se broj nuspojava smanjuje primjenom fiksne kombinacije, što je prikazano na slici 5 (17).

Mogući mehanizam djelovanja prikazan je na slici 6 (18).



Slika 5. Metaanaliza studija koje uspoređuju fiksne kombinacije dvaju antihipertenziva nasuprot dvama lijekovima iz kombinacije primijenjenim odvojeno: učinci i nuspojave (17)



Slika 6. Teoretski mehanizam smanjenja edema povezanog s antagonizmom kalcija primjenom kombinacije inhibitora RAS-a i antagonista kalcija (18)  
Legenda: RAS - renin-angiotenzinski sustav

## Ušteda

Često citiran razlog da se izbjegava uporaba fiksne kombinacije lijeka je vjerovanje da je skuplji od zbroja cijena istih lijekova u monoterapiji. Iako je to katkad točno, u puno slučajeva i nije. Npr. u Velikoj Britaniji kod fiksnih kombinacija koje uključuju RAS-blokator i diuretik, diuretici u njima su besplatni. Na taj se način izravna cijena lijeka može smanjiti. To smanjenje u izravnim troškovima može se dodatno povećati manjim troškovima propisivanja lijekova. Indirektni troškovi mogu se također smanjiti upotrebom fiksnih kombinacija zbog poboljšanja suradljivosti bolesnika. Više je studija potvrdilo jasnu vezu između povećane suradljivosti bolesnika i smanjenja troškova zdravstvene zaštite jer je dobra suradljivost čak i s placebom povezana s pozitivnim zdravstvenim ishodom (8).

## Suradljivost i fiksne kombinacije

Vrlo važan povoljan učinak fiksne kombinacije je onaj na suradnju bolesnika i pouzdanost bolesnika u pridržavanju liječenja jer je većini bolesnika lakše uzeti jednu tabletu umjesto dviju.

Nedavna metaanaliza studija koje su uspoređivale učinke fiksne kombinacije dvaju antihipertenziva s djelovanjem komponenata fiksne kombinacije primijenjenih kao odvojene tablete pokazala je da je suradljivost bila značajno bolja kod bolesnika koji su uzimali fiksnu kombinaciju (17). Ti rezultati djeluju logično, ali nedostaju visokokvalitetni podaci da dokažu ono što je očito. Razumna je pretpostavka da fiksne kombinacije lijekova dovode do bolje kontrole tlaka u odnosu na odvojenu primjenu komponenata. Ista metaanaliza pokazala je tendenciju poboljšanja krvnog tlaka povezanih s upotrebom fiksne kombinacije, ali ti nalazi nisu statistički značajniji, iako je to odraz ograničenih poda-

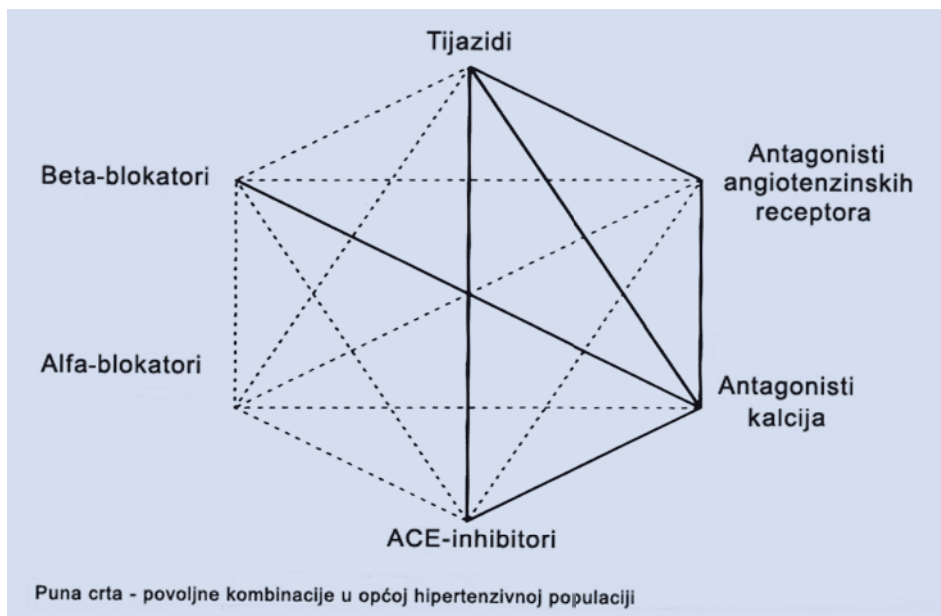
taka i snage koju metaanaliza mora imati da bi postigla statističku značajnost. Više podataka potrebno je da potvrdi te nalaze.

## Utjecaj suradljivosti na kardiovaskularne događaje

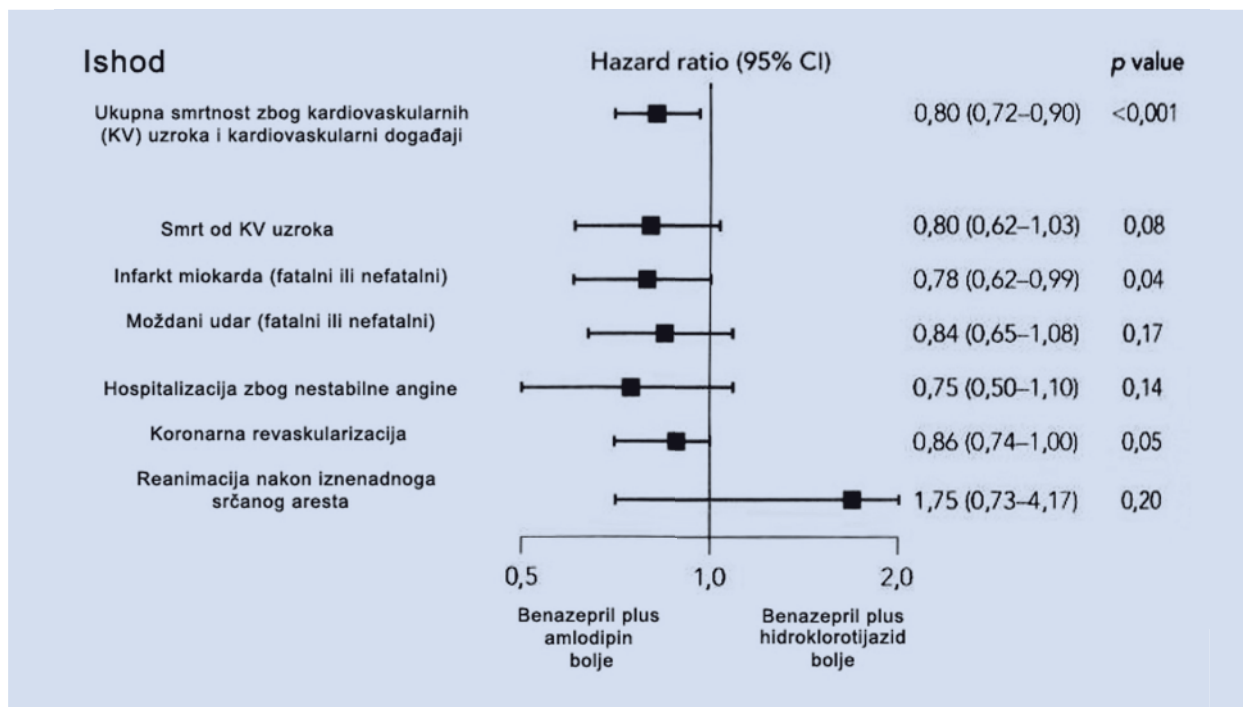
Nema pouzdanih podataka koji bi potvrdili da bi povećana uporaba fiksnih kombinacija antihipertenziva u usporedbi s odvojenim davanjem tableta mogla reducirati broj kardiovaskularnih događaja. Ali, izgleda razumnim zaključak da bi povoljni učinci fiksne kombinacije mogli rezultirati smanjenjem broja kardiovaskularnih događaja.

## Povoljne kombinacije antihipertenziva

Na slici 7. prikazana je shema kombinacija različitih skupina antihipertenziva, a povoljne kombinacije prikazane su punom crtom (6). Kombinacija antihipertenziva mora imati različit i komplementaran mehanizam djelovanja, bolji antihipertenzivni učinak od zasebnih djelovanja i manje nuspojava. Kombinacije antagonista kalcija i beta-blokatora istraživane su u istraživanju ALLHAT (19). Kombinacija antagonista kalcija i diuretika uspoređivana je s kombinacijom blokatora angiotenzinskih receptora i diuretika u studiji VALUE (7). Rezultati studije ACCOMPLISH pokazali su stvarnu učinkovitost započinjanja liječenja fiksnom kombinacijom antihipertenziva (kalcijskog antagonista amlodipina i ACE-inhibitora benazeprila), kao i njihovu superiornost u odnosu na kombinaciju benazeprila i hidroklorotijazida u bolesnika s hipertenzijom i visokim rizikom od kardiovaskularnog incidenta (slika 8) (11).



Slika 7. Preporučene kombinacije antihipertenziva: ESH-ESC preporuke 2007. (6)



Slika 8. ACCOMPLISH: Učinci na primarni ishod i druge ishode

Studija ADVANCE govori u prilog učinkovitosti fiksnih kombinacija kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti gdje je fiksna kombinacija ACE-inhibitora perindopрила i diuretika indapamida dovela do statistički značajno manjeg broja KV događaja i bubrežnih događaja (20).

Prema "Reappraisal" ESH-ESC smjernica iz 2009. (6) primarne kombinacije antihipertenziva su:

- Diuretik + ACE-inhibitor
- Diuretik + blokator angiotenzinskih receptora
- Diuretik + antagonist kalcija
- ACE-inhibitor + antagonist kalcija
- Blokator angiotenzinskih receptora + antagonist kalcija.

Na našem tržištu prisutne su fiksne kombinacije ACE-inhibitora i diuretika, blokatora angiotenzinskih receptora i diuretika, beta-blokatora i diuretika, nedihidropiridinskog antagonista kalcija i ACE-inhibitora te kombinacija dihidropiridinskog antagonista kalcija i ACE-inhibitora.

Fiksna kombinacija antihipertenzivnih lijekova pojednostavnjuje liječenje i poboljšava suradljivost bolesnika. Posljednje smjernice za liječenje hipertenzije Europskoga društva za hipertenziju i Europskog kardiološkog društva (ESH/ECS) iz 2007. godine (4) te obnovljene smjernice iz 2009. godine, kao i rezultati brojnih novijih istraživanja daju prednost kombinacijama ACE-inhibitora ili angiotenzinskih receptora s blokatorom kalcijevih kanala ili diuretikom kao kombinacijom izbora (6). Fiksna kombinacija felodipina i ramipрила ima dokazano povoljno djelovanje na kardiovaskularne komplikacije i bubrežnu bolest kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom (21).

Prema Američkim smjernicama za prevenciju, procjenu i liječenje hipertenzije, kombinacijska medikamentna terapija trebala bi uključivati tijazidski diuretik kao jednu od komponenata (10). Takva kombinacija, među drugim dokazanim prednostima, ima i povećanje tolerancije terapije, ali i učinkovitosti. Studija ALLHAT i druge velike studije o liječenju hipertenzije i hiperlipidemije u svrhu prevencije kardiovaskularnih incidenata učvrstile su mjesto tijazidskom diuretikom u terapiji (19). Već duži niz godina raspoložemo kombinacijama ACE-inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora s diureticima te se njihova efikasnost u liječenju hipertenzije nedvojbeno dokazala.

Fiksne kombinacije blokatora renin-angiotenzinskog sustava s blokatorom kalcijevih kanala također povećavaju efikasnost liječenja i toleranciju bolesnika. Kombinacija ACE-inhibitora i blokatora kalcijevih kanala dovodi do značajnijeg sniženja krvnog tlaka nego pojedinačne monoterapijske komponente. Ovakve kombinacije dokazane su kao sigurne za hipertoničare s koronarnom bolešću i dijabetosom. Blokatori angiotenzinskih receptora rabe se kao fiksna kombinacija s blokatorima kalcijevih kanala, a novije su studije pokazale da kombinacija amlodipina s valsartanom dovodi do bitno značajnijeg sniženja krvnog tlaka kao kombinacija nego u monoterapiji. Također je dokazana bolja tolerancija ove kombinacije u usporedbi s monoterapijom.

Blokatori kalcijevih kanala i blokatori angiotenzinskih receptora mogu usporiti proces ateroskleroze. Blokatori kalcijevih kanala smanjuju hipertrofiju lijeve klijetke i incidenciju anginoznih događaja, dok blokatori angiotenzinskih receptora smanjuju stupanj fibroze i preveniraju bubrežnu insuficijenciju. Blokatori angiotenzinskog sustava smanjuju

incidenciju novonastalog dijabetesa tako da smjernice Europskoga kardiološkog društva i Europskog udruženja za hipertenziju preporučuju terapiju blokatorima angiotenzinskog sistema kod hipertoničara s metaboličkim sindromom i/ili povišenim rizikom od razvoja dijabetesa. Ako je u liječenju potrebno dodati još jedan antihipertenziv, preporučuje se blokator kalcijevih kanala zbog toga što je ta kombinacija metabolički neutralna (6, 10, 22-24).

Sažeta usporedba relativne prednosti monoterapije i kombinacijske terapije u obliku dvaju lijekova ili fiksne kombinacije prikazana je na tablici 2.

Tablica 2. Sumarna usporedba relativne koristi monoterapije i kombinacijske terapije provedene s dvije tablete ili jednom tabletom u liječenju hipertenzije

	Monoterapija	Kombinacijska terapija	
		“Slobodna”	Fiksna kombinacija
Dosljednost uzimanja	Niska	Visoka	Visoka
Jednostavnost doziranja	Jednostavno	Kompleksno	Jednostavno
Fleksibilnost titracije	Visoka	Visoka	Umjerena
Tolerancija	Umjerena	Visoka	Visoka
Suradljivost	Umjerena	Umjerena	Visoka
Cijena	Umjerena	Visoka	Umjerena
Ukupna kontrola krvnog tlaka	Niska	Umjerena/ Visoka	Visoka

## Zaključak

Kombinacijska medikamentna terapija dovodi do značajnijeg sniženja krvnog tlaka i bolje tolerancije terapije u usporedbi s monoterapijom. Ako se fiksnom kombinacijom lijekova postigne dobra kontrola krvnog tlaka, vjerojatnije je da će bolesnik dosljedno uzimati terapiju nego ako se doza lijeka postupno korigira u monoterapiji, a postupnom korekcijom se produžuje vrijeme do postizanja željenih vrijednosti krvnog tlaka. Uz to, manje pojedinačnih tableta koje dnevno treba uzeti dodatno povećava suradljivost bolesnika, posebno u dužem razdoblju. Također, smatra se da su nuspojave rjeđe pri uporabi nižih doza lijekova u fiksnj kombinaciji. S druge strane, učinci jednog lijeka u fiksnj kombinaciji mogli bi smanjiti nuspojavu koja je posljedica drugog lijeka. U pogledu suradljivosti bolesnika nedavne metaanalize koje su uspoređivale učinke fiksne kombinacije dvaju antihipertenziva s monoterapijom istim lijekovima, pokazale su značajno bolju suradljivost i dosljednost kod bolesnika koji su uzimali fiksnu kombinaciju. Stoga se može očekivati da će primjena fiksne kombinacije antihipertenziva dovesti do većeg sniženja krvnog tlaka i bolje kontrole tlaka u odnosu na zasebno uzimanje antihipertenziva. Međutim, dosadašnje metaanalize još nisu potvrdile statističku značajnost takvog djelovanja. Isto tako, za sada nema dokaza da povećana upotreba fiksnih

kombinacija antihipertenziva u usporedbi s uzimanjem lijekova pojedinačno smanjuje incidenciju kardiovaskularnih događaja, što bi bilo logično očekivati.

## “Polypill” u prevenciji kardiovaskularnih bolesti

U članku objavljenom 2003. u BMJ-u predstavljena je ideja o ulozi “polypilla” u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. “Polypill” je prema izvornom članku kombinacija šest lijekova (acetilsalicilne kiseline, statina, folata te beta-blokatora, diuretika i ACE-inhibitora u niskim dozama), koja bi prema idealističkom konceptu u pojedinaca srednje dobi u općoj populaciji smanjila pojavnost srčanog udara za 80% (25). Međutim, uzevši u obzir moguće rizike i nuspojave ovih lijekova (acetilsalicilna kiselina – rizik od krvarenja, beta-blokatori – nepovoljan utjecaj na metabolizam glukoze i lipida itd.), veoma je upitna opravdanost propisivanja ove kombinacije lijekova općoj populaciji zdravih pojedinaca. Potrebno je na temelju dosadašnjih istraživanja te novih randomiziranih kliničkih studija razraditi strategiju upotrebe višekomponentnih lijekova i razlučiti u kojim skupinama bolesnika njihova primjena donosi boljitak za samoga bolesnika (8).

Ne nužno izvorna “polypill”, već drugi višekomponentni lijekovi mogli bi u budućnosti pronaći svoje mjesto kako u primarnoj tako i u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Govoreći o primarnoj prevenciji, potrebno je na temelju dostupnih alata za procjenu kardiovaskularnog rizika (SCORE, Framingham itd.) odrediti pripadnost bolesnika rizičnoj skupini. U bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom savjetuje se intervencija lijekovima, uključujući statin, antihipertenziv i acetilsalicilnu kiselinu, koji bi u budućnosti mogli biti sastojci višekomponentnog lijeka. U tijeku su istraživanja kojima se ispituje ovaj preventivni pristup (8).

S druge strane, u kontekstu sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti već je uvriježena primjena nekoliko preventivnih lijekova u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Tako među rutinski propisivane lijekove u bolesnika s utvrđenom koronarnom bolešću ubrajamo statine, beta-blokatore, acetilsalicilnu kiselinu, ACE-inhibitore, pa čak i omega-3 masne kiseline, u novije vrijeme. Brojnim studijama utvrđena je svrhovitost primjene navedenih lijekova u bolesnika s koronarnom bolešću (26-31). Nadalje, polifarmakoterapija se primjenjuje i u bolesnika sa šećernom bolešću, također u svrhu prevencije kardiovaskularnih bolesti. Rezultati nekoliko studija upućuju na opravdanost rutinske primjene statina u dijabetičara (32, 33). U slučaju neadekvatne regulacije vrijednosti lipida, postoji mogućnost uvođenja ezetimiba u terapiju (34). Naposljetku, u terapiju su uključeni i acetilsalicilna kiselina te hipoglikemici. Uzme li se u obzir broj ovih lijekova upotrebljivanih u prevenciji kardiovaskularnih bolesti, njihovo kombiniranje u višekomponentni lijek bilo bi od posebne koristi bolesnicima. No, konačni ishod proizvodnje višekomponentnog lijeka ovisi ponajprije o troškovima proizvodnje te farmakodinamici i farmakokinetici lijekova predviđenih u kombinaciji (8).



*Literatura*

1. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *Br Med J* 1985;291:97-104.
2. 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 Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
3. 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;338:1281-5.
4. MANCIA G i sur. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
5. LAGANOVIĆ M. Fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova – nove mogućnosti liječenja arterijske hipertenzije. *Liječ Vjesn* 2010;132:94-8.
6. MANCIA G i sur. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
7. JULIUS S, KJELDSSEN 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
8. POULTER N. Combination Therapy in Hypertension. Nova Professional Media, London, 2010.
9. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: Management of Hypertension in Adults in Primary Care: Partial Update. NICE Clinical Guideline. London, United Kingdom: Royal College of Physicians; 2006.
10. CHOBANIAN AV i sur. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
11. JAMERSON K i sur. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
12. MAHMUD A, FEELY J. Low-dose quadruple antihypertensive combination: more efficacious than individual agents - a preliminary report. *Hypertension* 2007 Feb;49(2):272-5. Epub 2006 Dec 18.
13. LAW MR i sur. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427.
14. DAHLOF B i sur. For the 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;366:895-906.
15. JAMERSON KA i sur. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:495-501.
16. FOGARI R i sur. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21:220-4.
17. GUPTA AK i sur. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.
18. MESSERLI FH. Vasodilatory edema: A common side effect of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2001;14:978-9.
19. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Groups. 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;288:2981-97.
20. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
21. 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.
22. SICA DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension. The cycle repeats. *Drugs* 2002;62:443-62.
23. CALHOUN DA, LACOURCIÈRE Y, CHIANG YT, GLAZER RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension* 2009;54:32-9.
24. DEZII CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care*. 2009;(Suppl):2-6.
25. WALD NJ, LAW MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003 Jun 28; 326:1419.
26. ATT Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60.
27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
28. FREEMANTLE N i sur. Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
29. DAGENAIS GR i sur. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581-8.
30. FLATHER MD i sur. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
31. HERNANDO L i sur. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008;337:a2931.
32. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

33. COLHOUN H i sur. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
34. National Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: NICE, 2008. [www.nice.org.uk/CG67](http://www.nice.org.uk/CG67).

**Adresa za dopisivanje:**

*Doc. dr. sc. Diana Delić-Brkljačić, dr. med.*  
*Zavod za bolesti srca i krvnih žila*  
*Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog i*  
*Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*  
*KB "Sestre milosrdnice"*  
*10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29*  
*e-mail: ddelic@kbsm.hr*

**Primljeno / Received**

26. 9. 2010.  
September 26, 2010

**Prihvaćeno / Accepted**

18. 10. 2010.  
October 18, 2010