

Зорка Д. Димитријевић

Дом здравља "Звездара", Београд, Србија

Лечење хипертензије у примарној здравственој заштити: место фиксних комбинација антихипертензива

Кључне речи:

лечење,
хипертензија,
примарна здравствена заштита,
фиксне комбинације

Сажетак

Увод. Артеријска хипертензија је болест коју карактеришу повишене вредности систолног притиска $sTA \geq 140 \text{ mm Hg}$ и дијастолног крвног притиска $dTA \geq 90 \text{ mm Hg}$ за здраве особе старије од 18 година које не користе антихипертензивну терапију. Хипертензија је један од најважнијих фактора кардиоваскуларног ризика, посебно за коронарну болест.

Циљ рада. Циљ овог истраживања је показати да је избор врсте терапије и примена изабране терапије у складу са Европским препорукама о флексибилности избора лека на почетку терапије и поређењем ефикасности примењене антихипертензивне терапије показати место фиксних комбинација у терапији хипертензије.

Метод. Методом упитника дизајнираног за потребе ретроспективно-проспективне студије, истраживање је обављено у периоду од новембра 2007. до фебруара 2009. године на територији Дома здравља "Звездара" у Београду.

Резултати. У истраживању је учествовало 244 испитаника, 101 (41,4%) мушкарац и 143 (58,6%) жене, оболели од хипертензије, просечног старосног доба $56,55 \pm 9,39$ година. На првом прегледу 42,62% испитаника с вредношћу $sTA 152,45 \pm 10,024 \text{ mm Hg}$ и $dTA 96,25 \pm 4,12 \text{ mm Hg}$ користило је комбиновану терапију с фиксним комбинацијама. Терапију фиксних комбинација применило је 29,50% испитаника, код којих је вредност $sTA 150,97 \pm 7,103 \text{ mm Hg}$ и $dTA 95,60 \pm 4,048 \text{ mm Hg}$. Комбиновану терапију користило је 23,77% испитаника с вредношћу $sTA 158,45 \pm 11,668 \text{ mm Hg}$ и $dTA 98,45 \pm 5,397 \text{ mm Hg}$ ($p < 0,01$); 43,03% испитаника нормализовало је крвни притисак на четвртм прегледу, 36,06% на трећем и 13,93% испитаника на другом контролном прегледу, од којих је 7,37% користило фиксне комбинације ($p < 0,01$). Од 43,03% оболелих који су нормализовали крвни притисак, 18,03% је користило комбиновану терапију с фиксним комбинацијама, 14,75% комбиновану терапију и 9,42% испитаника терапију с фиксним комбинацијама ($p < 0,05$); 79,50% испитаника је нормализовало притисак на вредности високо нормалног притиска 135/85 mm Hg , а 13,52% пацијената на вредности нормалног притиска 125/80 mm Hg ($p < 0,01$).

Закључак. Фиксне комбинације у терапији хипертензије показују високу ефикасност у брзини нормализације крвног притиска дајући највећи број испитаника с нормализованим крвним притиском на другом прегледу након прва четири месеца терапије, и ефикасност у нормализовању крвног притиска на крају студије.

Увод

Повишени крвни притисак представља велико здравствено питање развијеног света, због високе преваљенције и због повезаности с повећаном вероватноћом од појаве кардиоваскуларних болести. У Сједињеним Америчким Државама (САД) се среће у око 25% одраслих особа и у више од 60% старијих од 60 година. Према разним статистичким подацима, преваљенција хипертензије варира од 15% до 25% одраслог становништва, али се тај проценат повећава до 50% када су граничне вредности крвног притиска 140/90 mm Hg¹.

Учесталост повишеног крвног притиска расте са годинама живота, тако да је то често здравствено питање у геријатрији, где се јавља у 65% особа између 65. и 74. године. Код црне расе повишен крвни притисак се јавља чешће у односу на белу расу (38% : 29%), а код мушкараца чешће у односу на особе женског пола (33% : 27%) до 50. године живота, када се повишени крвни притисак чешће јавља у особа женског пола. Појављивање систолне хипертензије нагло расте са годинама: мање од 5% код млађих од 50 година, али и до 22% код оних од 80 или више година¹.

Резултати рандомизираних клиничких студија потврђују патолошко дејство хипертензије, јер показују да снижење крвног притиска 5-6 mm Hg смањује релативни ризик од можданог удара за 35% до 40%, а од нефаталних и фаталних инфаркта миокарда за 14% до 16%. Хипертензија не делује самостално и последице које изазива зависе од осталих фактора ризика: старост, пол, раса, присуство ранијих болести срца и крвотока, као и животних навика.

Лечење артеријске хипертензије треба да буде свеобухватно, усмерено на првом месту на редукцију вредности систолног и дијастолног крвног притиска и тиме смањење артеријском хипертензијом узрокованог кардиоваскуларног морбидитета и морталитета.

Почетни циљ терапије хипертензије јесте заустављање прогресије хипертензије, оштећења органа и атеросклерозе².

Крајњи циљ антихипертензивне терапије је смањење морбидитета и морталитета изазваног хипертензијом и њихово довођење у просек за посматрану групу.

Терапија артеријске хипертензије подразумева увек истовремену примену нефармаколошких мера, које се састоје од низа поступака који, најчешће, мењају животне навике болесника и фармаколошких мера. Ако постоје и други фактори ризика, а нефармаколошке мере нису дале задовољавајуће резултате, уводи се медикаментна терапија².

Правила којима се треба руководити при избору лека су³:

- монотерапија
- најмања ефикасна доза
- најмања учесталост узимања - једном дневно

Почетак терапије хипертензије се заснива на два основна приступа избору лека :

- Европско друштво кардиологије сматра да се може почети једним од лекова из 5 група: диуретици, бета блокатори, антагонисти калцијума, ACE инхибитори, блокатори

AT₁ рецептора⁴.

- Амерички комитет за хипертензију JNC сматра да су лекови избора: диуретици или бета блокатори, осим ако за њих постоје контраиндикације или специјалне индикације за лек из других група⁵.

О конкретном избору лека и препарата одлучује лекар на основу познавања болесника, особености хипертензије, али и других пропратних болести и стања.

Почетак антихипертензивне терапије одређен је испуњењем два основна критеријума:

- вредност sTA и dTA
- вредност тоталног кардиоваскуларног (КВ) ризика.

Укупни КВ ризик се односи на број КВ догађаја, који могу да се појаве у оквиру 10 година. Кардиоваскуларни ризик зависи од старости болесника, па је за младе КВ ризик низак чак и кад имају висок крвни притисак. Укупни КВ ризик се може поделити на низак, умерен, висок, веома висок и збирни.

Терапијска стратегија лечења хипертензије зависи од КВ ризика.

Циљеви антихипертензивне терапије:

- смањити дуготрајно тотални КВ ризик
- смањити крвни притисак <140/90 mm Hg
- код болесника са дијабетесом или код болесника с високим или врло високим КВ ризиком, крвни притисак мора бити <120/<80 mm Hg⁵.

Данас нам стоји на располагању неколико основних група антихипертензивних лекова који се примењују као лекови прве линије у терапији хипертензије: диуретици, бета блокатори, антагонисти калцијума, ACE инхибитори, блокатори AT₁ рецептора и фиксне комбинације.

Фиксне комбинације антихипертензива

Монотерапија код благе и умерене хипертензије има ограничену ефикасност - нормализација крвног притиска се постиже код 40%-60% болесника без обзира на врсту лека: диуретик, бета блокатор, антагонист калцијума, ACE инхибитор или неки други који се примењује у стандардним препорученим дозама.

Прелазак на фиксне комбинације могуће је извести на два начина :

- постепеним увођењем другог и евентуално трећег лека, уз подешавање дозе за сваки, па кад се стање стабилизује, увести фиксну комбинацију;
- прописивањем два лека од почетка терапије, када за то постоје разлози, треба имати већи избор јачина препарата да би се титрирање доза могло учинити истовремено за оба лека⁶.

Предности фиксних комбинација

Препоруке Европског друштва за хипертензију истичу предности комбиноване терапије:

- применом два лека различитих механизма дејстава повећава се вероватноћа да ће се крвни притисак и компликације успешно контролисати
- применом комбинација, оба лека се могу дати у малим дозама које вероватно неће проузроковати нежељена дејства
- фиксне комбинације малих доза антихипертензива какве већ постоје у Европи, оптималне су за побољшање редовности терапије
- олакшица за лекаре и болесника
- редовније лечење (комплијанса)
- мања цена лечења⁶.

Практични циљеви фиксних комбинација лекова јесу боља и стабилнија контрола крвног притиска, затим побољшање подношљивости тиме што ће се неутралисати нежељена дејства појединих компоненти. Редовно узимање лекова јесте велики проблем код сваке хроничне терапије, а највећи је код асимптоматских болести као што је блага и умерена хипертензија; проблем се повећава када треба узимати већи број лекова више пута дневно. Примена фиксних комбинација омогућава болесницима да смање број таблета, у идеалним случајевима на 1 таблету једном дневно. Тада је и редовност терапије највећа. Предност комбинације јесте могућност да се болесницима дају појединачно врло мале дозе лекова, које у монотерапији не би биле ефикасне, а у комбинацији с другим леком ефикасно одржавају снижен крвни притисак⁷.

Коришћењем фиксних комбинација трошкови лечења су мањи, будући да се лекови узимају доживотно.

Недостаци фиксних комбинација

- немогућност индивидуалног дозирања
- неусаглашена фармакокинетика састојака
- опасност од предозирања једног састојка
- непознавање састојака препарата
- непотребна полифармација
- веће могућности за интеракције

Ускраћивање могућности за индивидуално подешавање доза појединих састојака јесте водећа замеска фиксним комбинацијама антихипертензива.

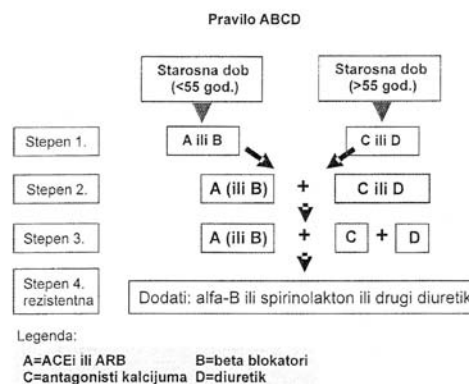
Почетак терапије фиксном комбинацијом без претходног покушаја монотерапијом, за лекара значи и одрицање од могућности да процени ефекте монотерапије⁸. Опасности од предозирања увек постоје, нарочито кад састојци комбинације подлежу метаболизму у јетри, тада је повећан ризик код особа које споро метаболишу лекове, јер може настати кумулација. Према препорукама Европског друштва за кардиологију (*ESC*), применом фиксних комбинација као почетне терапије болесник се можда непотребно излаже једном леку, али ипак се предност комбинација налази у наведеним разлозима, као и у искуству да се у постепеном приступу кроз монотерапију губи много времена, стрпљење болесника и лекара, и смањује редовност терапије⁹.

Фиксне комбинације које се данас користе у свету:

- Диуретици: тиазидни диуретик и диуретик који штеди калијум
- Бета блокатори + диуретик
- *ACEi* + диуретик
- Антагонисти *AT₁P* + диуретик
- *ACEi* + блокатор калцијумових канала (Дихидропиридинска група)
- *ACEi* + блокатор калцијумових канала (не Дихидропиридинска група)
- Блокатор калцијумових канала + бета блокатор
- Антагонисти *AT₁P* + блокатор калцијумових канала
- Антагонисти *AT₁P* + *ACEi*
- Инхибитор ренина и диуретик
- Инхибитор ренина и *ACEi*
- Инхибитор ренина и антагонист *AT₁P*
- Инхибитор ренина и блокатор калцијумових канала

Прилог 1:

Modifikovane preporuke za kombinovano lečenje HTA britanskog društva za hipertenziju⁽⁴⁾



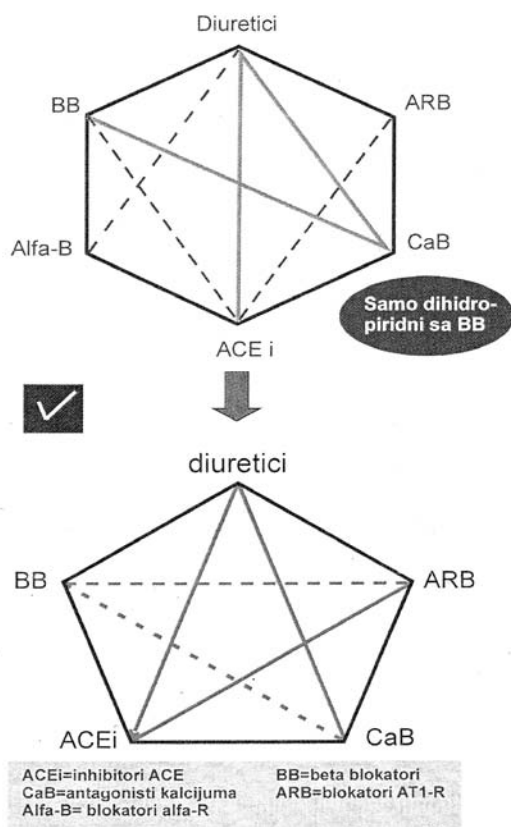
Преузето из: Practice Guidelines For Primary Care Physicians: 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines. J Hypertens 2003; 21(10): 1779-1795

Прилог 2

Strategija medikamentne antihipertenzivne terapije prema evropskim preporukama^(1,7,2)

Преузето из: Practice Guidelines For Primary Care Physicians: 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines. J Hypertens 2003; 21(10): 1779-1795

Прилог 3.

Moguće kombinacije antihipertenzivnih lekova (evropske preporuke)⁽¹⁾⁽¹⁾ Evropske i naše preporuke

Napomena: isprekidana linija označava manje poželjne kombinacije lekova.

Преузето из: Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011-1053

Циљ рада

Прихватајући Европске препоруке о флексибилности избора лека на почетку терапије артеријске хипертензије, лекару у примарној здравственој заштити дата је могућност избора врсте терапије од пет група антихипертензива.

Циљ овог истраживања је:

- Показати да је избор врсте терапије и примена изабране терапије у складу са Европским препорукама о флексибилности избора лека на почетку терапије.
- Поређењем ефикасности комбиноване терапије хипертензије, комбиноване терапије са фиксним комбинацијама и терапије са фиксним комбинацијама антихипертензива, показати место фиксних комбинација у терапији хипертензије.

Метод

Истраживање по типу ретроспективно - проспективне студије од новембра 2007. до фебруара 2009. на територији Дома здравља "Звездара", Београд. Методом случајног узорка испитивањем су обухваћена 244 испитаника оба пола, старости од 25 година, оболелих од хипертензије. Током истраживања, према антихипертензивној терапији коју су користили, испитаници су били подељени у 4 групе:

1. они који су користили један лек у терапији - моно-терапија
2. комбинована терапија - два лека или више
3. комбинована терапија са фиксним комбинацијама (бета блокатори и/или антагонисти калцијума са фиксним комбинацијама)
4. само фиксне комбинације

Критеријуми укључивања у студију :

- вредност крвног притиска $\geq 140/\geq 90$ mm Hg
- BMI $> 25,0$ kg/m²
- јутарња гликемија наташте $\geq 6,1$ mmol/l
- укупни холестерол (TH) $\geq 5,20$ mmol/l
- LDL холестерол $\geq 3,35$ mmol/l
- HDL холестерол за мушкарце $< 1,0$ mmol/l, за жене $< 1,3$ mmol/l
- триглицериди (TG) $\geq 1,7$ mmol/l
- физичка активност
- пушење
- алкохол

Критеријуми искључивања из студије

Искључују се испитаници код којих је за време трајања студије дошло до нежељеног кардиоваскуларног и цереброваскуларног догађаја, до појаве других тешких обољења или до својевољног напуштања студије.

Трајање студије

Укупно трајање студије је 12 месеци.

1. преглед (нулти) - укључивање у студију
2. преглед (контролни) - после 4 месеца
3. преглед (контролни) - после 8 месеци
4. преглед (контролни) - после 12 месеци, завршетак студије.

Инструмент истраживања

- упитник дизајниран за потребе истраживања;
- физикални преглед;
- мерење крвног притиска аускулаторним методом, по Короткову, живиним манометром једном месечно, а за потребе истраживања уписиване су вредности на другом, трећем и четвртм контролном прегледу;
- $BMI \text{ kg/m}^2$ на другом, трећем и четвртм прегледу;
- лабораторијски тестови за одређивање биохемијских параметара: гликемије, холестерола (укупног LDL , HDL) триглицерида, креатинина, урее и одређивања протеина, глукозе и еритроцита у урину.
- ЕКГ- пратили су се знаци хипертрофије леве коморе, поремећај ритма и исхемије срца.

Прогностички параметри важни за процену присуства компликација хипертензије

- ЕКГ- електрокардиограм за процену хипертрофије леве коморе, поремећаје ритма знаке коронарне болести: контроле на другом, трећем и четвртм прегледу.
- гликемија, укупни холестерол, LDL и HDL холестерол, триглицериди, уреа, креатинин, урин (протеинурија, гликозурија, хематурија); контроле на другом, трећем и четвртм прегледу;
- изненадни кардиоваскуларни и цереброваскуларни (ЦВИ, инфаркт миокарда) догађаји.

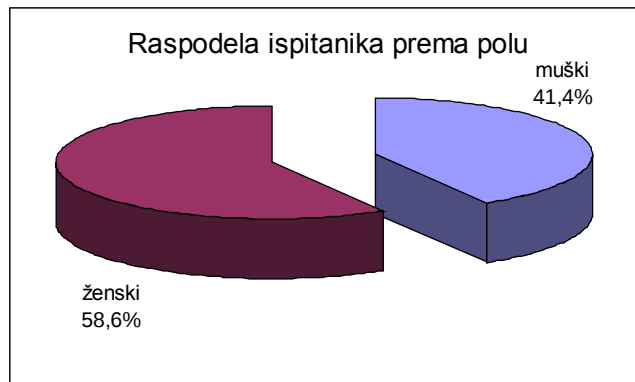
Методи статистичке анализе

Анализа података извршена је методима дескриптивне и аналитичке статистике. Од дескриптивне статистике коришћена је аритметичка средина (мера централне тенденције), стандардна девијација (мера дисперзије), процентуални приказ обележја и дистрибуција фреквенција обележја.

У аналитичкој статистици примењени су параметарски и непараметарски тестови. Од параметарских тестова за анализу података у студији примењена је анализа варијансе ($ANOVA$) и Студентов t -тест, а од непараметарских χ^2 -тест и Спирманов тест корелације ранга. Резултати су приказани и графички: кружни дијаграм (*pie*), стубичасти дијаграм (*bar chart*), хистограм, полигон фреквенција. Резултати су приказани као средње

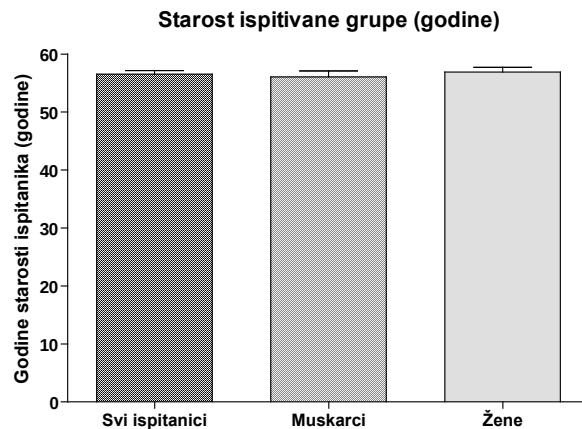
вредности $\pm$ стандардна девијација (SD). Такође је представљена и стандардна грешка (*Standard error* - SE)

Резултати



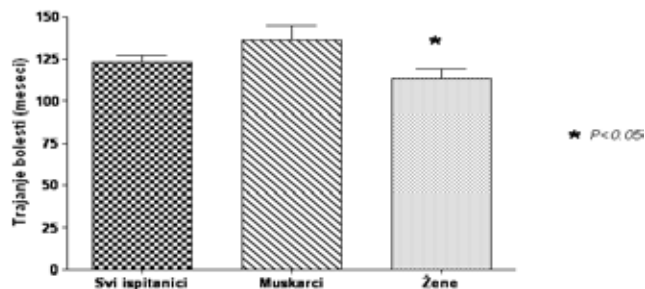
Графикон 1. Пол испитаника

Испитивањем је обухваћено 244 испитаника, 101 (41,4%) мушкарац и 143 (58,6%) жене оболели од хипертензије, просечне старости $56,55 \pm 9,39$ година.



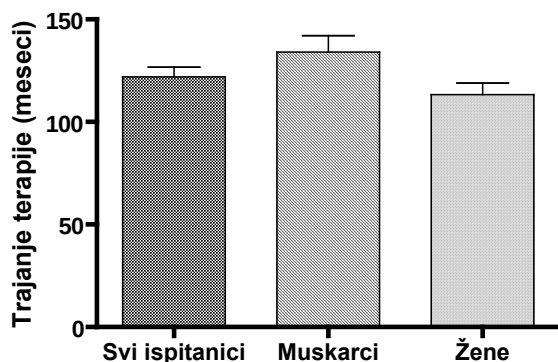
Графикон 2. Године старости испитаника ($p > 0,05$)

Сви испитаници ($n=244$) који су учествовали у студији били су просечне старости $56,55 \pm 9,39$ (SE 0,602): мушкарци просечне старости $56,04 \pm 10,43$ (SE 1,038) и жене просечне старости $56,91 \pm 8,62$ (SE 0,721). Не постоји статистички значајна разлика ($p > 0,05$) у годинама старости између мушкараца и жена ($ANOVA$, $F=0,2410$).



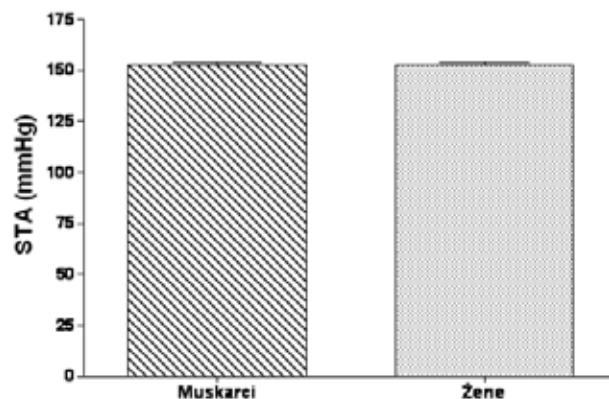
Графикон 3. Трајање болести у месецима

Просечно трајање болести 244 испитаника је $123,20 \pm 74,00$ (SE 4,738) месеци. Из графикана видимо да је код мушкараца укупно трајање болести $136,63 \pm 81,63$ (SE 8,123) месеци, за разлику од жена где је трајање болести краће, просечно $113,71 \pm 66,64$ (SE 5,584) месеци. Постоји статистички значајна разлика ($p < 0,05$) у трајању болести код жена у односу на мушкарце ($ANOVA$, $F=3,358$).



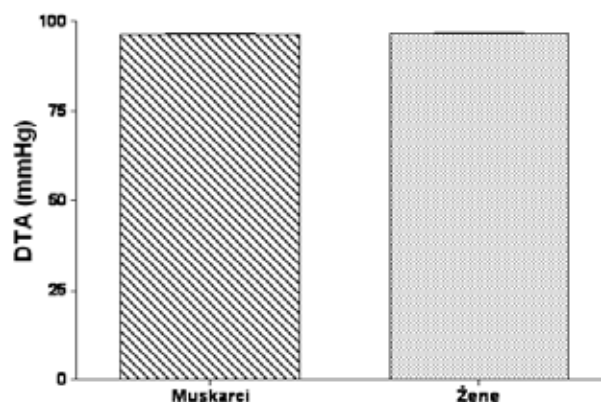
Графикон 4. Трајање терапије у месецима

Код 244 испитаника просечно трајање терапије било је $121,92 \pm 73,63$ (SE 4,713) месеца у односу на мушкарце, с просечним трајањем $134,03 \pm 81,32$ (SE 8,092) месеци, и у односу на жене с просечним трајањем терапије $113,37 \pm 66,64$ (SE 5,573) месеци. Нема статистички значајне разлике ($p > 0,05$) у трајању терапије између свих 244 испитаника и мушкараца, и свих испитаника и жена ($p > 0,05$; $ANOVA$, $F=2,349$).



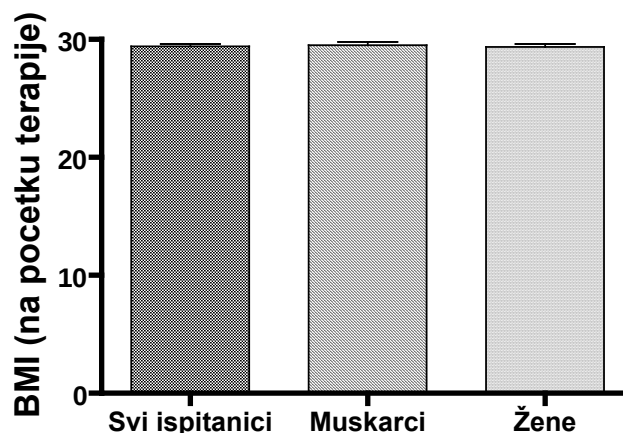
Графикон 5. Систолни притисак и пол на првом прегледу

На почетку студије 101 (41.4%) мушкарац је имао просечну вредност sTA $153,12 \pm 10,05$ mm Hg (SE 1,00) а 143 (58,6%) жене имале су просечну вредност sTA $153,39 \pm 9,96$ mm Hg (SE 0,833). Можемо рећи да нема статистички значајне разлике ($p > 0,05$) просечних вредности sTA мушкараца и жена у испитиваном узорку ($t=0,05228$).



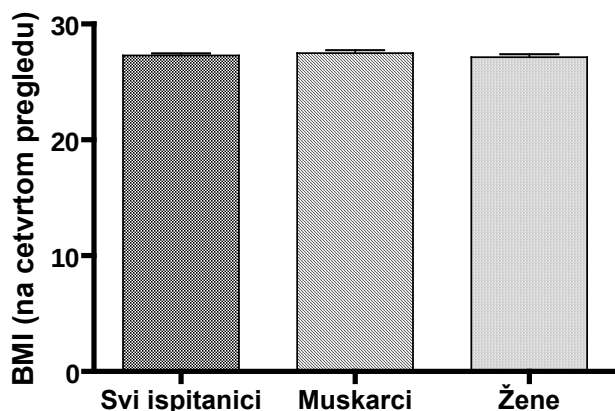
Графикон 6. Дијастолни притисак и пол на првом прегледу

Просечна вредност dTA на првом прегледу (почетак студије) код 101 (41.4%) мушкараца била је $96,22 \pm 4,89$ mm Hg (SE 0,486), а код 143 (58.6%) жене, на истом прегледу $96,75 \pm 4,25$ mm Hg (SE 0,355). Нема статистички значајне разлике у просечним вредностима dTA на првом прегледу између мушког и женског пола испитиваног узорка ($p > 0,05$; $t=0,8660$).



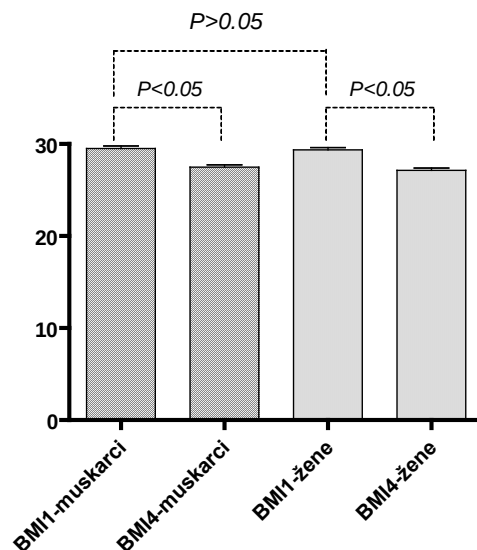
Графикон 7. BMI на првом прегледу

На првом прегледу свих 244 испитаника имало је просечну вредност BMI $29,41 \pm 3,08 \text{ kg/m}^2$ ($SE 0,197$). Код 101 (41,4%) мушкараца просечна вредност BMI је $29,50 \text{ kg/m}^2 \pm 2,78$ ($SE 0,277$) а код 143 (58,6%) жене BMI $29,35 \pm 3,27 \text{ kg/m}^2$ ($SE 0,274$), (ANOVA, $F=0,07023$; $p>0,05$).



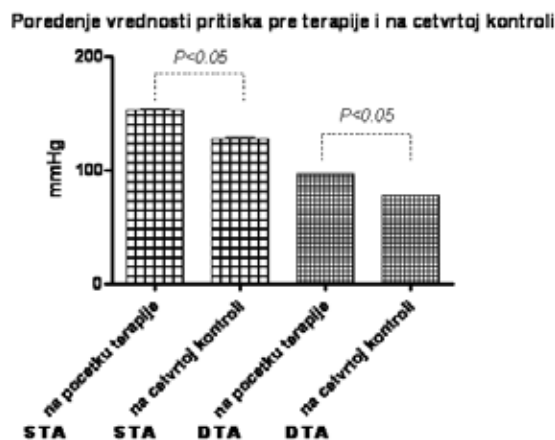
Графикон 8. BMI на четвртом прегледу

На четвртом контролном прегледу није било статистички значајне разлике у просечним вредностима BMI свих 244 испитаника $27,28 \pm 2,81 \text{ kg/m}^2$ у односу на BMI $27,5 \pm 2,50 \text{ kg/m}^2$ мушкараца и BMI $27,12 \pm 3,01 \text{ kg/m}^2$ жена иако су вредности BMI на крају студије снижене у односу на први преглед (ANOVA, $F=0,4331$; $p>0,05$).



Графикон 9. Упоредне вредности BMI на првом и четвртом прегледу у односу на пол

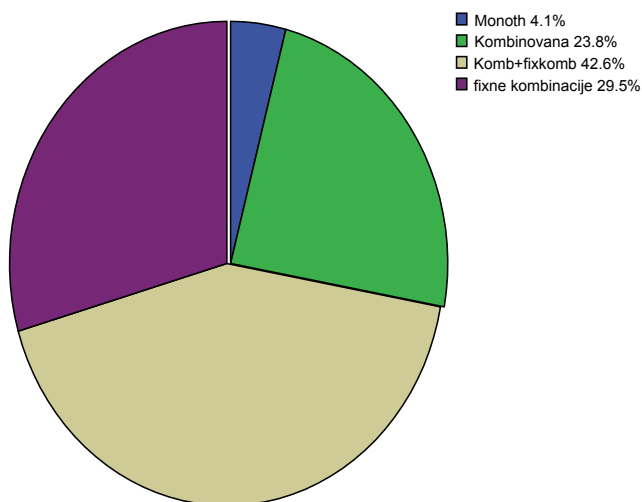
На четвртом прегледу код мушкараца је дошло до статистички значајног смањења вредности BMI $27,50 \pm 2,50 \text{ kg/m}^2$ у односу на први преглед и више вредности BMI $29,50 \pm 2,78 \text{ kg/m}^2$ ($p<0,05$). Код жена, на четвртом прегледу је вредност BMI $27,12 \pm 3,01 \text{ kg/m}^2$ статистички значајно смањена ($p<0,05$) у односу на први преглед BMI $29,35 \pm 3,27 \text{ kg/m}^2$.



Графикон 10. Упоредне вредности sTA и dTA на првом и четвртом прегледу у односу на 244 испитаника

Просечна вредност sTA на првом прегледу (почетак терапије) је $153,28 \pm 9,97 \text{ mm Hg}$ ($SE 0,639$) а на четвртом sTA $128,26 \pm 6,96 \text{ mm Hg}$ ($SE 0,446$). Постоји статистички значајна разлика ($p<0,05$) у просечним вредностима sTA на првом и четвртом прегледу.

Просечна вредност dTA на првом прегледу је $96,53 \pm 4,52 \text{ mm Hg}$ (SE 0,289), а на четвртном dTA $77,81 \pm 4,99 \text{ mm Hg}$ (SE 0,319). Постоји статистички значајна разлика ($p < 0,05$) у просечним вредностима dTA на првом и четвртном прегледу ($ANOVA$, $F=5618$).



Графикон 11. Терапија

Од четири врсте антихипертензивних терапија, 104 (42,6%) испитаника применило је комбиновану терапију са фиксним комбинацијама, следе 72 (29,5%) испитаника са фиксним комбинацијама у терапији. На трећем месту је 58 (23,8%) испитаника са комбинованом антихипертензивном терапијом. Монотерапију је користило само 10 (4,1%) пацијената.

Табела 1. Антихипертензивна терапија и године старости

		Н	Аритмет. средина	Ст. девијација	Min.	Max.
Старост	монотерапија	10 4.09%	53.70	12.789	27	66
	комбинована	58 23.77%	60.16	7.290	30	75
	комбинована са фиксним комбинацијама	104 42.62%	58.74	8.381	34	74
	фиксне комбинације	72 29.50%	50.88	9.254	29	68
	Укупно	244	56.55	9.399	27	75

Комбиновану терапију са фиксним комбинацијама користило је 104 (42,62%) испитаника просечне старости $58,74 \pm 8,381$ год., фиксне комбинације 72 (29,50%)

испитаника просечне старости $50,88 \pm 9,254$ год. и комбиновану терапију 58 (23,77%) испитаника просечне старости $60,16 \pm 7,290$ год. Постоји статистички високо значајна разлика међу групама ($p < 0,01$) ($ANOVA$, $F=16,403$). Године старости утичу на одређивање врсте антихипертензивне терапије.

Табела 2. Врсте антихипертензивних терапија и пол

		Пол		Укупно
		мушки	женски	
Терапија	монотерапија	3 1.22%	7 2.86%	10 4.09%
	комбинована	23 9.42%	35 14.34%	58 23.77%
	комбинована са фиксним комбинацијама	46 18.85%	58 23.77%	104 42.62%
	фиксне комбинације	29 11.88%	43 17.62%	72 29.50%
Укупно		101	143	244

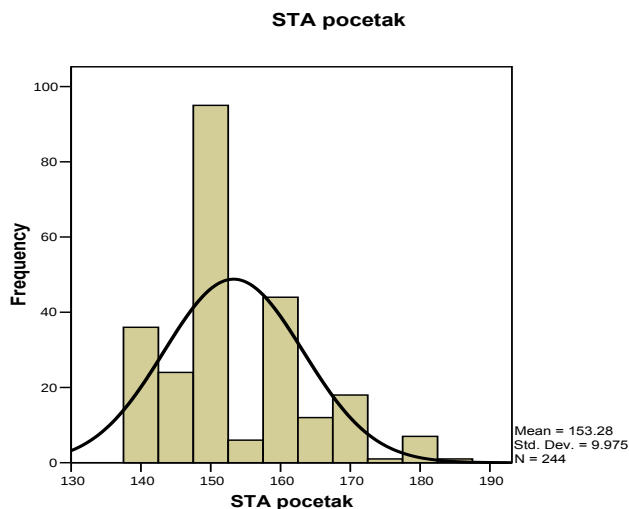
Комбинована терапија са фиксним комбинацијама је подједнако примењивана и код мушког 46 (18,85%) и код женског 58 (23,77%) пола. Терапију фиксним комбинацијама користило је 29 (11,88%) мушкараца и 43 (17,62%) жене а комбиновану терапију 23 (9,42%) мушкарца и 35 (14,34%) жена. Пол нема утицаја на избор врсте антихипертензивне терапије ($\chi^2=0,989$; $p > 0,05$)

Табела 3. Систолни притисак на почетку студије и врсте антихипертензивне терапије

		Н	Аритмет. средина	Ст. Девијација	Min.	Max.
sTA почетак	монотерапија	10 4.09%	148.50	5.297	140	160
	комбинована	58 23.77%	158.45	11.668	140	185
	комбинована са фиксним комбинацијама	104 42.62%	152.45	10.024	140	180
	фиксне комбинације	72 29.50%	150.97	7.103	140	170
Укупно		244	153.28	9.975	140	185

На првом прегледу (почетак студије), 104 (42,62%) испитаника с просечном вредношћу sTA $152,45 \pm 10,024 \text{ mm Hg}$ користило је комбиновану терапију са фиксним комбинацијама. Терапију фиксних комбинација применила су 72 (29,50%) испитаника, чија је просечна вредност sTA $150,97 \pm 7,103 \text{ mm Hg}$. Комбиновану терапију користило

је 58 (23,77%) испитаника са просечном вредношћу sTA $158.45 \pm 11,668 \text{ mm Hg}$. Постоји статистички високо значајна разлика међу групама (ANOVA, $F= 8,139$; $p<0,01$).



Графикон 12. Вредност sTA на почетку и антихипертензивна терапија

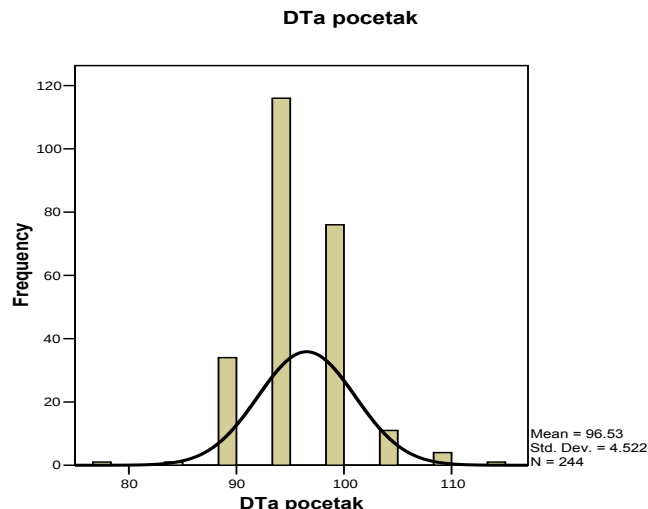
На графикону 12 је приказана просечна вредност sTA $153,28 \pm 9,975 \text{ mm Hg}$ на почетку студије (први преглед). Референтне вредности sTA са првог прегледа (почетак студије) представљене су кривом нормалне расподеле, што говори о осетљивости sTA и позитивном одговору на примењене врсте терапије.

Табела 4. Дијастолни притисак (dTA) на почетку студије и антихипертензивне терапије

		Н	Аритмет. средина	Ст. Девација	Min.	Max.
dTA почетак	монотерапија	10 4.09%	95.00	2.357	90	100
	комбинована	58 23.77%	98.45	5.397	90	110
	комбинована са фиксним комбинацијама	104 42.62%	96.25	4.166	85	115
	фиксне комбинације	72 29.50%	95.60	4.048	78	105
Укупно		244	96.53	4.522	78	115

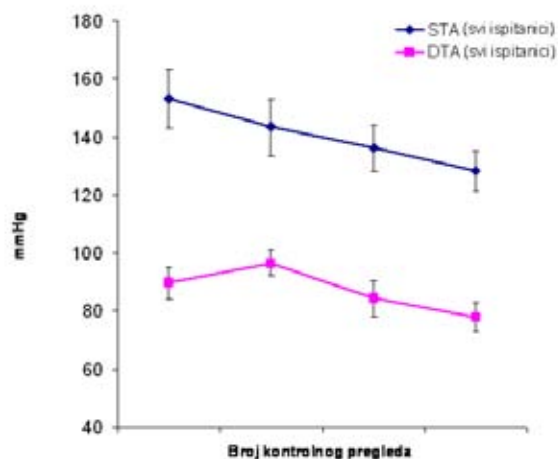
Комбиновану терапију с фиксним комбинацијама користило је 104 (42.62%) испитаника са просечном вредношћу dTA $96,25 \pm 4,166 \text{ mm Hg}$, фиксне комбинације у терапији користило је 72 (29.50%) са просечном вредношћу dTA $95,60 \pm 4,048 \text{ mm Hg}$. Комбиновану

терапију применило је 58 (23,77%) испитаника с просечном вредношћу dTA $98,45 \pm 5,397 \text{ mm Hg}$. Међу групама постоји високо статистички значајна разлика ($p<0,01$; ANOVA, $F=5,280$).



Графикон 13. Вредности dTA на почетку студије и антихипертензивна терапија

Просечна вредност dTA $96,53 \pm 4,522$, на почетку студије (први преглед). Вредности dTA са првог прегледа (почетак лечења) представљене су кривом која не одговара нормалној расподели, што нам говори да је група вредности хетерогенија, мање рефрактерна на примењене врсте терапија, што резултује отежаном регулацијом dTA за разлику од sTA .



Графикон 14. Вредности sTA и dTA на контролним прегледима

На првом прегледу просечна вредност sTA је била $153,28 \pm 9,97 \text{ mm Hg}$ (SE 0,639) и настављено даље равномерно опадање вредности до нормализованих

вредности sTA $128,26 \pm 6,96$ mm Hg (SE 0,446) на четвртном прегледу. За dTA се не може рећи да има равномерно опадање вредности. На првом прегледу вредност dTA била је $96,53 \pm 4,52$ mm Hg (SE 0,289) а на четвртном прегледу dTA $77,81 \pm 4,99$ mm Hg (SE 0,319).

Табела 5. Антихипертензивна терапија и нормализација крвног притиска на контролним прегледима (2, 3 и 4. прегледу)

		Нормализација TA / преглед				Укупно
		Није нормализован	2	3	4	
Терапија	моно-терапија	0	2	6 2.45%	2	10 4.09%
	комбинована	9 3.68%	2	11 4.50%	36 14.75%	58 23.77%
	комбинована са фиксним комбинацијама	8 3.27%	12 4.91%	40 16.39%	44 18.03%	104 42.62%
	фиксне комбинације	0	18 7.37%	31 12.70%	23 9.42%	72 29.50%
Укупно		17 6.96%	34 13.93%	88 36.06%	105 43.03%	244

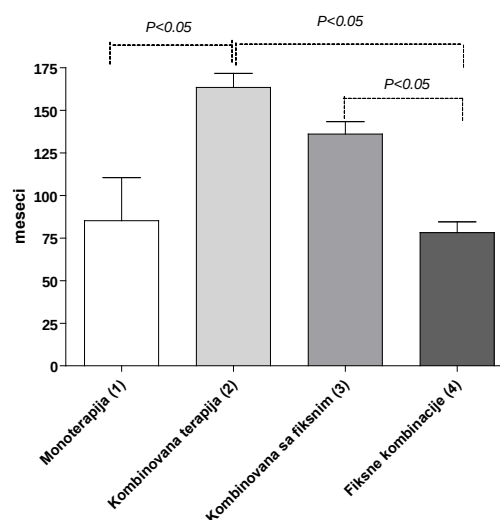
Код 17 (6,96%) испитаника примењена антихипертензивна терапија није нормализовала крвни притисак. Највећи број испитаника - 105 (43,03%), нормализовао је крвни притисак на четвртном прегледу, 88 (36,06%) на трећем и 34 (13,93%) испитаника на другом контролном прегледу ($\chi^2=39,092$; $p<0,01$).

На четвртном прегледу, од укупно 105 (43,03%) испитаника који су нормализовали крвни притисак, 44 (18,03%) је користило комбиновану терапију с фиксним комбинацијама, 36 (14,75%) комбиновану терапију и 23 (9,42%) терапију с фиксним комбинацијама (Спирманов коефицијент корелације = -0,124; $p<0,05$).

Табела 6. Врсте антихипертензивних терапија и вредности крвног притиска

		Вредност TA /преглед			Укупно
		125/80	135/85	140/90	
Терапија	монотерапија	1	9 3.68%	0	10 4.09%
	комбинована	7 2.86%	42 17.21%	9 3.68%	58 23.77%
	комбинована са фиксним комбинацијама	15 6.14%	81 33.19%	8 3.27%	104 42.62%
	фиксне комбинације	10 4.09%	62 25.40%	0	72 29.50%
Укупно		33 13.52%	194 79.50%	17 6.96%	244

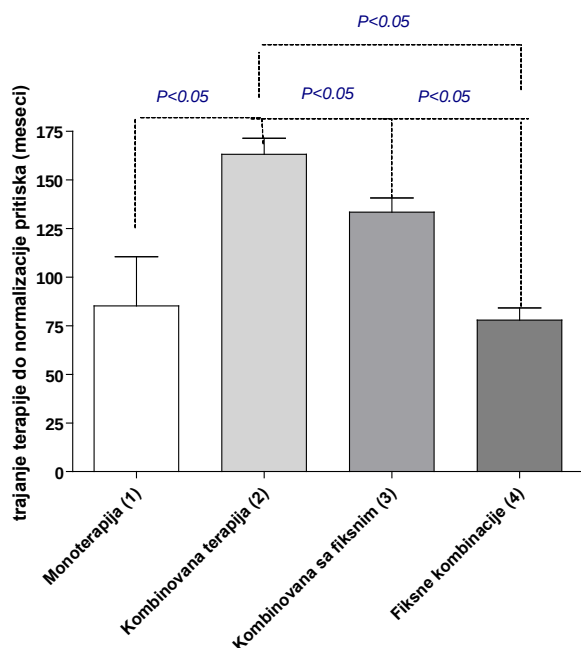
Од укупног броја испитаника, 194 (79,50%) је нормализовало притисак на вредности високо нормалног притиска (sTA/ dTA) 135/85 mm Hg, а 33 (13,52%) на вредности нормалног притиска (sTA/ dTA) 125/80 mm Hg, што је високо статистички значајна разлика; 17 (6,96%) није постигло нормалне вредности крвног притиска ($\chi^2=13,064$; $p<0,01$).



Графикон 15. Поређење примењене терапије у односу на трајање болести

Хипертензивна болест је статистички значајно ($p<0,05$) краће трајала код болесника који су лечени монотерапијом у односу на лечене са комбинованом терапијом.

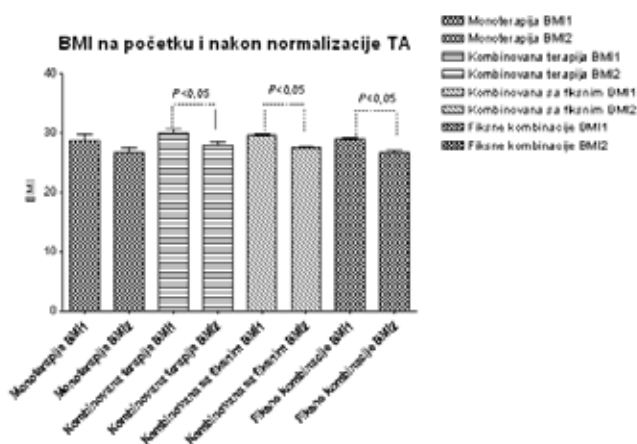
Код испитаника који су лечени фиксним комбинацијама, хипертензивна болест је такође статистички значајно краће трајала ($p<0,05$) у односу на лечене комбинованом терапијом са фиксним комбинацијама и комбинованом терапијом.



Графикон 16. Трајање антихипертензивне терапије до нормализације притиска

Примена монотерапије код оболелих од хипертензије до нормализације крвног притиска је статистички значајно краће трајала ($p<0,05$) у односу на примену комбиноване терапије и комбиноване терапије са фиксним комбинацијама.

Терапија фиксним комбинацијама до нормализације крвног притиска, такође је статистички значајно ($p<0,05$) краће трајала у односу на трајање примене комбиноване терапије и комбиноване терапије са фиксним комбинацијама.



Графикон 17. BMI пре антихипертензивне терапије и након нормализације притиска

Код испитаника са $BMI \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ који су користили комбиновану антихипертензивну терапију, постоји статистички значајна разлика ($p<0,05$; $t=3,274$) у вредности BMI на почетку терапије и после нормализације притиска. Такође, постоји статистички значајна разлика ($p<0,05$; $t=5,291$) у вредностима BMI на почетку терапије и после нормализације притиска код испитаника који су користили комбиновану терапију са фиксним комбинацијама и само фиксне комбинације ($p<0,05$; $t=5,179$).

Дискусија

Лекари примарне здравствене заштите при контакту с пацијентом спроводе одређене поступке ради откривања фактора ризика (ФР) за хипертензију, како би здравственом интервенцијом, која обухвата нефармаколошко и/или фармаколошко лечење, у складу са постојећим препорукама о лечењу хипертензије, допринели редукцији или елиминацији присутних, модификабилних фактора ризика за хипертензију и превенцију болести. Без обзира на мишљење да ће у наредним годинама тежња ка снижењу граничних вредности за хипертензију бити неопходност (како су већ показале студије код болесника са хипертензијом и другим коморбидитетима и повећаним индивидуалним и укупним кардиоваскуларним ризиком или подаци из Фрамингхамске студије), генерално су у примарној здравственој заштити прихваћене важеће Европске препоруке, сматрајући да би прихватање нижих граничних вредности крвног притиска у овом тренутку продубило јаз између медицине засноване на доказима и свакодневне клиничке праксе. Нове Европске препоруке истичу предности фиксних комбинација:

- применом два лека различитих механизма дејства повећава се вероватноћа да ће се крвни притисак и компликације успешно контролисати
- применом фиксних комбинација, оба лека се могу дати у малим дозама, које вероватно неће проузроковати нежељена дејства
- фиксне комбинације малих доза антихипертензива какве већ постоје у Европи су оптималне за побољшање редовности терапије (комплијанса)
- већа ефикасност лечења
- постизање боље комплијансе
- мања цена лечења.

У овом истраживању за потребе студије “Лечење хипертензије у примарној здравственој заштити: место фиксних комбинација антихипертензива” учествовало је 244 испитаника просечне старости $56,55 \pm 9,39$ година оболелих од хипертензије, просечних вредности sTA $153,28 \pm 9,975$ mm Hg и dTA $96,53 \pm 4,522$ mm Hg; 143 (58,6%) жене просечне старости $56,91 \pm 8,62$ године и 101 (41,4%) мушкарац просечне старости $56,04 \pm 10,43$ године на почетку студије (први преглед). По годинама старости не постоји статистички значајна разлика ($p > 0,05$) између жена и мушкараца (графикони 1,2). Просечно трајање хипертензивне болести код укупног броја испитаника је $123,20 \pm 74,00$ месеци. Статистички значајно ($p < 0,05$) краће траје хипертензивна болест код жена - $113,71 \pm 66,64$ месеца у односу на мушкарце код којих болест траје $136,63 \pm 81,63$ месеца (ANOVA, $F = 3,358$; графикон 3). Трајање терапије код 244 испитаника је $121,92 \pm 73,63$ месеца. Статистички значајна разлика ($p > 0,05$) није утврђена у трајању терапије код мушкараца $134,03 \pm 81,32$ месеца и код жена $113,37 \pm 66,64$ месеца (ANOVA, $F = 2,349$) (графикон 4). Што се тиче односа sTA и dTA према полу, није било статистички значајне разлике ($p > 0,05$) у вредностима sTA $153,12 \pm 10,05$ mm Hg (SE 1,00) и dTA $96,22 \pm 4,89$ mm Hg (SE 0,486) код мушкараца и sTA $153,39 \pm 9,96$ mm Hg (SE 0,833) и dTA $96,75 \pm 4,25$ mm Hg (SE 0,355) код жена на првом прегледу ($t = 0,05228$); ($t = 0,8660$); (графикони 5,6).

Један од критеријума за улазак у студију била је вредност $BMI \geq 25,0$ kg/m². На првом прегледу вредност BMI код 244 испитаника била је $29,41 \pm 3,08$ kg/m² (SE 0,198), код 101 (41,4%) мушкарца BMI је био $29,50 \pm 2,78$ kg/m² (SE 0,277) а код 143 (58,6%) жене BMI $29,35 \pm 3,27$ kg/m² (SE 0,274). Наведене вредности показују да није било статистички значајне разлике ($p > 0,05$) у вредностима BMI међу половима и укупног броја испитаника (ANOVA, $F = 0,07023$) (графикон 7).

На четвртм контролном прегледу није било статистички значајне разлике ($p > 0,05$) у просечним вредностима BMI $27,28 \pm 2,81$ kg/m² свих 244 испитаника, BMI $27,5 \pm 2,50$ kg/m² мушкараца и BMI $27,12 \pm 3,01$ kg/m² жена (ANOVA, $F = 0,4331$; графикон 8). Поређењем вредности

BMI на првом и четвртм прегледу, можемо рећи да је на четвртм прегледу код мушкараца дошло до статистички значајног смањења вредности BMI $27,50 \pm 2,50$ kg/m² у односу на први преглед и више вредности BMI $29,50 \pm 2,78$ kg/m² ($p < 0,05$). Код женског пола, на четвртм прегледу је вредност BMI такође статистички значајно смањена ($p < 0,05$) у односу на први преглед $29,35 \pm 3,27$ kg/m² и износи $27,12 \pm 3,01$ kg/m² (графикон 9).

На почетку терапије просечна вредност sTA је $153,28$ mm Hg $\pm 9,97$ (SE 0,639), а на крају студије sTA $128,26 \pm 6,96$ mm Hg (SE 0,446), што представља статистички значајну разлику ($p < 0,05$) у вредностима sTA . Даљим поређењем вредности dTA са првог прегледа $96,53 \pm 4,52$ mm Hg (SE 0,289) у односу на вредност dTA на четвртм прегледу од $77,81 \pm 4,99$ mm Hg (SE 0,319) уочавамо да постоји статистички значајна разлика ($p < 0,05$) у просечним вредностима dTA на почетку и на крају истраживања (ANOVA, $F = 5618$) (графикон 10). Сви испитаници су користили четири врсте антихипертензивних терапија: монотерапију, комбиновану, комбиновану терапију са фиксним комбинацијама и фиксне комбинације < 104 испитаника (42,6%) применило је комбиновану терапију са фиксним комбинацијама, следе 72 испитаника (29,5%) са фиксним комбинацијама у терапији, на трећем месту 58 испитаника (23,8%) са комбинованом антихипертензивном терапијом, а монотерапију је користило само 10 пацијената (4,1%) (графикон 11).

Анализом резултата утврђено је да постоји статистички значајна разлика ($p < 0,01$) међу старосним групама испитаника, који су користили различите врсте антихипертензивних терапија. Комбиновану терапију са фиксним комбинацијама користило је 104 (42,62%) испитаника просечне старости $58,74 \pm 8,381$ год., фиксне комбинације 72 (29,50%) старости $50,88 \pm 9,254$ год. и комбиновану терапију 58 (23,77%) просечне старости $60,16 \pm 7,290$ год. Постоји статистички високо значајна разлика међу групама ($p < 0,01$) (ANOVA, $F = 16,403$). Може се рећи да године старости утичу на одређивање врсте антихипертензивне терапије. (табела 1).

Комбинована терапија са фиксним комбинацијама је подједнако примењивана и код мушког 46 (18,85%) и код женског 58 (23,77%) пола, а терапија фиксним комбинацијама код 29 (11,88%) мушкараца и 43 (17,62%) жене, док је само комбиновану терапију користило је 23 (9,42%) мушкарца и 35 (14,34%) жена. Резултати истраживања су показали да нема статистички значајне разлике утицаја пола на избор врсте антихипертензивне терапије ($\chi^2 = 0,989$; $p > 0,05$) (табела 2).

Са статистички високо значајном разликом ($p < 0,01$) међу групама, на почетку студије 104 (42,62%) испитаника са просечном вредношћу sTA $152,45 \pm 10,024$ mm Hg и dTA $96,25 \pm 4,166$ mm Hg, користило је комбиновану терапију са фиксним комбинацијама. Терапију фиксних комбинација

применило је 72 (29,50%) испитаника, код којих је вредност sTA $150,97 \pm 7,103 \text{ mm Hg}$ и dTA $96,25 \pm 4,166 \text{ mm Hg}$. Комбиновану терапију користило је 58 (23,77%) испитаника са просечном вредношћу sTA $158,45 \pm 11,668 \text{ mm Hg}$ и dTA $98,45 \pm 5,397 \text{ mm Hg}$ (табеле 3, 4). Референтне вредности sTA са првог прегледа (почетак студије) представљене су кривом нормалне расподеле, што говори о осетљивости sTA и позитивном одговору на примењене врсте терапије (графикон 10) за разлику од вредности dTA са првог прегледа (почетак лечења) које су представљене кривом која не одговара нормалној расподели. То нам говори да је група вредности хетерогенија, мање рефрактерна на примењене врсте терапија, што резултује отежаном регулацијом dTA за разлику од sTA ; sTA и dTA су различитог варијабилитета: sTA је мање варијабилан и даје бољи одговор на терапију, за разлику од dTA који припада хетерогеној групи и рефрактернији је на примењену терапију. Ово практично представља сметње у нормализацији крвног притиска, јер dTA не прати увек брзину нормализовања sTA (графикони 12,13,14).

Једно од важних питања на које је требало одговорити је колики број испитаника је нормализовао крвни притисак и која врста антихипертензивне терапије је примењена. Добијени резултати су утврдили са високом статистичком значајношћу ($\chi^2=39,092$; $p<0,01$), да је највећи број испитаника - 105 (43,03%), нормализовао крвни притисак на четвртом прегледу, 88 (36,06%) на трећем и 34 (13,93%) на другом контролном прегледу. Код 17 (6,96%) испитаника примењена антихипертензивна терапија није нормализовала крвни притисак. Ако се пажљиво анализира други преглед, на коме је 34 (13,93%) испитаника нормализовало крвни притисак, уочава се да је највећи број - 18 (7,37%) испитаника користио фиксне комбинације које су већ на другом прегледу у највећем проценту (7,37%) у односу на остале врсте антихипертензивне терапије постигле нормализацију крвног притиска. На четвртом прегледу, са статистички значајном разликом ($p<0,05$), од укупно 105 (43,03%) испитаника који су нормализовали крвни притисак, 44 (18,03%) је користило комбиновану терапију са фиксним комбинацијама, 36 (14,75%) комбиновану терапију и 23 (9,42%) терапију с фиксним комбинацијама (Спирманов коефицијент корелације = $-0,124$; $p<0,05$; табела 5) Од укупног броја испитаника, 194 (79,50%) је нормализовало притисак на вредности високо нормалног притиска (sTA / dTA) $135/85 \text{ mm Hg}$, а 33 (13,52%) на вредности нормалног притиска (sTA / dTA) $125/80 \text{ mm Hg}$, што је високо статистички значајна разлика ($\chi^2=13,064$; $p<0,01$); 17 (6,96%) није постигло нормалне вредности крвног притиска, вредности sTA / dTA су $140/90 \text{ mm Hg}$. Од 194 (79,50%) испитаника с вредностима високо нормалног притиска $135/85 \text{ mm Hg}$, 81 (33,19%) пацијент је користио комбиновану терапију с фиксним комбинацијама, 62

(25,40%) фиксне комбинације, 42 (17,21%) комбиновану терапију а 9 (3,68%) монотерапију (табела 6).

Хипертензија је статистички значајно ($p<0,05$) краће трајала код болесника који су лечени фиксним комбинацијама у односу на лечене с комбинованом терапијом с фиксним комбинацијама и комбинованом терапијом.

Код испитаника који су лечени монотерапијом хипертензија је такође статистички значајно краће трајала ($p<0,05$) у односу на лечене комбинованом терапијом.

Терапија фиксним комбинацијама код оболелих од хипертензије до нормализације крвног притиска је статистички значајно краће трајала ($p<0,05$) у односу на примену комбиноване терапије и комбиноване терапије с фиксним комбинацијама.

Примена монотерапије до нормализације крвног притиска такође је статистички значајно ($p<0,05$) краће трајала у односу на трајање примене комбиноване терапије и комбиноване терапије с фиксним комбинацијама. Терапија фиксним комбинацијама до нормализације крвног притиска, такође је статистички значајно ($p<0,05$) краће трајала у односу на трајање примене комбиноване терапије и комбиноване терапије са фиксним комбинацијама (графикон 15)

Код испитаника са $BMI \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ који су користили комбиновану антихипертензивну терапију, постоји статистички значајна разлика ($p<0,05$; $t=3,274$) у вредности BMI на почетку терапије и после нормализације притиска. Такође, постоји статистички значајна разлика ($p<0,05$; $t=5,291$) у вредностима BMI на почетку терапије и после нормализације притиска код испитаника који су користили комбиновану терапију с фиксним комбинацијама и само фиксне комбинације ($p<0,05$; $t=5,179$; графикон 16).

Закључак

1. Применом четири врсте антихипертензивних терапија (монотерапија, комбинована терапија, комбинована терапија са фиксним комбинацијама и терапија фиксним комбинацијама) испоштоване су Европске препоруке о флексибилности избора лека у лечењу артеријске хипертензије у примарној здравственој заштити.

2. Поређењем ефикасности комбиноване терапије, комбиноване терапије с фиксним комбинацијама и терапије с фиксним комбинацијама, утврђено је да фиксне комбинације у терапији хипертензије показују:

а) Високу ефикасност у нормализовању крвног притиска; на крају студије испитаници са терапијом фиксних комбинација су нормализовали крвни притисак.

б) Терапија фиксним комбинацијама показала је највећу ефикасност у брзини нормализације крвног притиска, дајући највећи број испитаника са нормализованим крвним притиском на другом прегледу након прва четири месеца терапије.

3. На основу два претходна ефекта слободно је закључити да је утицај фиксних комбинација у терапији комбиноване терапије са фиксним комбинацијама побољшао укупне резултате комбиноване терапије са фиксним комбинацијама на крају студије.

4. Фиксне комбинације не припадају првој линији антихипертензивне терапије, то су лекови који се

користе у одржавању нормализованих вредности крвног притиска на дужи период, мада резултати многобројних истраживања показују њихову ефикасност у снижавању крвног притиска, као лекова прве линије у терапији хипертензије. Будућност ће показати оправданост оваквих ставова, што ће се рефлектовати у новим препорукама о лечењу хипертензије.

5. Још једна предност фиксних комбинација је побољшање односа, комплијансе, пацијента према болести и према леку, јер терапију користе једном дневно.

Zorka D. Dimitrijević

Health Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia

The treatment of hypertension in primary health care: the role of fixed-dose combinations of antihypertensives in hypertension therapy

Abstract

Key words:

Treatment,
Hypertension,
Primary health care,
Fixed-dose combination

Introduction: Arterial hypertension is a disease characterized by elevation of both systolic ($SP \geq 140$ mmHg) and diastolic blood pressure ($DP \geq 90$ mmHg) in otherwise healthy persons older than 18 years, who do not use antihypertensive therapy. Hypertension is one of the most important risk factors for cardiovascular diseases, especially coronary disease.

Objective: The aim of this research was to demonstrate that the selection of the type of therapy and the application of the selected therapy is in accordance with the European recommendations on flexibility of drug selection at the beginning of the therapy, and to indicate the role of fixed-dose combinations in antihypertensive therapy by comparing efficacy of the applied antihypertensive therapy.

Methods: The research was conducted from November 2007 to February 2009 on the territory of the "Zvezdara" health center in Belgrade. The research was conducted by using the questionnaire designed for a retrospective-prospective study.

Results: The research included 244 patients, 101 male (41.4%) and 143 female (58.6%), suffering from hypertension. The average age of the patients was 56.55 ± 9.39 years. At the first examination 42.62% of the patients used the combined therapy with fixed-dose combinations. Their SP value was 152.45 mmHg ± 10.024 and DP value 96.25 mmHg ± 4.12 . Fixed-dose combinations therapy used 29.50% of the patients, SP value was 150.97 mmHg ± 7.103 and DP value 95.60 mmHg ± 4.048 . Combined therapy used 23.77% of the patients, SP value was 158.45 mmHg ± 11.668 and DP value 98.45 mmHg ± 5.397 ($p < 0.01$). At the fourth examination blood pressure was normalized in 43.03% of the

patients, at the third examination 36.06% of the patients had a normalized blood pressure and 13.93% of the patients had a normalized blood pressure at the second examination. 7.37% of these patients used fixed-dose combinations ($p < 0,01$). Out of 43.03% of the patients whose blood pressure was normalized, 18.03% used the combined therapy with fixed-dose combinations, 14.75% used the combined therapy and 9.42% used the fixed-dose combinations therapy ($p < 0,05$). In patients with normalized blood pressure 79.50% had high-normal blood pressure (135/85 mmHg) and 13.52% had optimal blood pressure (125/80 mmHg)

Conclusion: The use of fixed-dose combinations in the hypertension therapy demonstrated high efficiency in blood pressure normalization. In majority of patients blood pressure was normalized at the second examination, after the first four months of using the therapy.

.....

Литература References

1. Опарил С. *Артеријска хипертензија*. У: Сесил-уџбеник интерне медицине. Goldman L, Bennett JC (едс). Превод 21. издања. Београд, Славјанскаја : Војноиздавачки завод, 2007;258-273.
2. Аврамовић ДМ, Кажих Т. *Хипертензија и принципи терапије*. У: Клиничка Кардиоваскуларна фармакологија. Кажих Т, Остојић М. (едс). Београд, Integra 2004;509-536.
3. *Practice Guidelines For Primary Care Physicians*: 2003 ESH/ ESC Hypertension Guidelines. J Hypertens 2003; 21(10): 1779-1795.
4. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial Hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-1053.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones JW, Materson JB, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee Sevent Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-1252.
6. Кажих Т. *Фиксне комбинације*. У: Клиничка кардиоваскуларна фармакологија. Кажих Т, Остојић М. (едс). Београд, Integra 2004. 671-676.
7. Lewanczuk R, Tobe SW. *More medications, fewer pills: combination medications for the treatment of hypertension*. Can J Cardiol 2007; 23:573-579.
8. Woodham RM, Oparil S. *Fixed low-dose antihypertensive therapy*. In Lang and Jones (eds). *Comprehensive Hypertension*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007. p1061-73.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. *2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task forced for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC)*. J Hypertens 2007 ; 25:1105-87.
10. Oparil S, Silfani TN, Walker JF. *Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals*. Am J Hypertens 2005;18:287-94.
11. Игић Р. *ACE инхибитори*. У: Клиничка кардиоваскуларна фармакологија. Кажих Т, Остојић М. (едс). Београд, Integra 2004. 671-676.
12. Wang Y, Wang QJ. *The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the New Joint National Committee Guidelines: new challenges of the old problem*. Arch Intern Med 2004; 164: 2126 - 2134
13. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. *Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis*. Am J Med 2007;120:713-9.