

## Egytablettás fix kombinációk napi kétszeri alkalmazása a hipertonia kezelésében

LÉGRÁDY Péter

SZTE SZAKK SZAOK Belgyógyászati Klinika, Szeged

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A vérnyomáscsökkentő terápia optimalizálása legtöbbször nem a terápia egyszerűsítését jelenti. A legtöbb, napjainkban alkalmazott vérnyomáscsökkentő az alkalmazási előirat szerint 24 órás hatású, sok beteg esetében mégsem képesek megfelelő vérnyomáscsökkenést biztosítani. A kezelt hypertoniás betegek között azoknál fordul elő nagyobb arányban a nondipper jelenség, akik minden vérnyomáscsökkentőjüket egyszerre, reggel veszik be. A legújabb bizonyítékok arra utalnak, hogy jobb vérnyomáscsökkentő eredmények érhetők el akkor, ha az ACEi-ket, illetve az ARB-ket este adagolják és nem reggel. Arról nagyon kevés adat áll rendelkezésre – evidencia meg gyakorlatilag nem –, hogy egytablettás fix kombinációs készítményeket adagolnának naponta kétszer, akár ugyanabban a formában azonos vagy különböző adagban, akár két különböző kombinált készítményt.

**Kulcsszavak:** hipertonia, fix kombináció, naponta kétszer

Administering single pill fixed combinations twice a day in the antihypertensive therapy

Légrády P.

**Summary** – Optimizing the antihypertensive therapy usually does not mean simplifying the therapy. Most current antihypertensive agents have a 24-hour effect according to the prescribing information, but are not able to provide adequate blood pressure control in many patients. Among treated HT patients, a higher proportion of non-dippers occur in those who take all their antihypertensives at the same time in the morning. The recent evidence suggests that better blood pressure lowering results can be achieved when ACEis or ARBs are administered in the evening and not in the morning. There is hardly any data and practically no evidence that single pill fixed combinations should be administered twice daily, either in the same form in the same or in different doses, or two different combined drugs.

**Keywords:** hypertension, fix combination, twice a day

### Bevezetés

Magyarországon körülbelül 3,5-3,7 millió felnőtt hypertoniás beteg van (1), azonban ez nem 30%-os előfordulásnak felel meg, mert a felnőttkorú lakosság mindösszesen 7,8 millió főre tehető, tehát a prevalencia valójában közel 45%-os. Az Amerikai Egyesült Államokban is hasonló, 45,4% a hipertonia előfordulása (2). A világon a 30–79 év közötti korosztályban 1990–2019 között a hypertoniás betegek száma megduplázódott, nőknél 331 millióról 626 millióra, férfiaknál 317 millióról 652 millióra (3).

A terápiás célt érték elérése Európában az EURIKA vizsgálatban 38,8% volt (4). Egy 2021-es friss közlemény szerint 2019-ben a 30–79 év közötti korosztályban globálisan a célvérnyomást elérők aránya a nők esetében 23%, a férfiak esetében 18% volt (3). Tavaly publikálták a Magyar Hipertónia Regiszter 2018–2021 közötti adatait, mely felmérés nemcsak a hypertoniás betegek terjedt ki, hanem a háziiorvosi/szakrendelői rendelési időben demonstrálta a vizsgált betegek/

egészségesek vérnyomását. E szerint a célvérnyomásérték feletti egyének aránya még mindig 55%, az elérők aránya viszont 45% (5). Ez nem jelenti azt, hogy ez az 55% mind rezisztens hypertoniás beteg lenne, csak több ok miatt nem sikerült az egyénre szabott céltartományt elérni. Ennek több oka lehet, kezdve onnan, hogy nem megfelelő a beteg együttműködése (compliance), illetve nem megfelelő a terápiahűség (adherencia), sőt előfordulhat, hogy nem ismert és/vagy nem kezelt egyének vérnyomása is rögzítésre került a felmérés legéből adódóan.

### A terápiahűség

Ez egy állandóan visszatérő vagy inkább állandó probléma. Általánosságban körülbelül a betegek 50%-a terápiahű a krónikus betegségek kezelése során (6, 7). Egy 2008-ban közzétett adat szerint a vérnyomáscsökkentő terápia beteg-együttműködése és perzisztenciája egy év alatt 50% alá esik (8).

**Levelezési cím:**

Dr. Légrády Péter,  
SZTE SZAKK SZAOK  
Belgyógyászati Klinika;  
6720 Szeged, Korányi fasor 8–10.  
E-mail: [legrady.peter@med.u-szeged.hu](mailto:legrady.peter@med.u-szeged.hu)

**DOI:** <https://doi.org/10.33668/hn.26.018>

Hypertonia és Nephrologia  
2022;26(3):151-4.

Ez a vérnyomáscsökkentők esetében azzal a veszéllyel jár, hogy rosszabb lesz a vérnyomáskontroll, aminek stroke, myocardialis infarctus, szívelégtelenség vagy akár halál lehet a következménye (9, 10).

Már egy kis javítás a terápiahűsége, szignifikáns vérnyomáscsökkenéssel járhat (11). Akár 3 Hgmm-es csökkenés a szisztolés vérnyomásban 8%-kal tudja csökkenteni a stroke és 5%-kal a coronariabetegség mortalitását (12).

Az adherencia javításának egyik módja számos közlemény és szakmai ajánlás alapján a terápia egyszerűsítése, lehetőleg egytablettás fix dózisú kombinált (SPC) készítmény napi egy alkalommal történő adagolásával (13–16). Ez így igaz is, de sokszor önmagában az adherencia javítása nem elégséges a célvérnyomás eléréséhez. A másik oldalon ott van a terápiaoptimalizálás kérdése. Ennek részeként pedig felmerülhet az igény arra, hogy napi két vagy akár három alkalommal kapjon a beteg vérnyomáscsökkentőt. Hiszen vannak olyan betegek, akiknek a 24 órás vérnyomásmintázata olyan, hogy nem elég napi egyszer adott vérnyomáscsökkentő, sem SPC, sem egy hatóanyagú nem kombinált szer formájában. Ez természetesen választás elé állítja a kezelőorvost is: adherencia vs. optimalizálás.

## Terápiahűség-erősítés vagy terápiaoptimalizálás?

Ha mélyebben belegondolunk, akkor nem is biztos, hogy egy mást gyengítő vagy kizáró választásról van szó. Saját gyakorlatomban nemegyszer fordul elő, hogy a hypertoniás beteg azért keresi fel a kifejezetten hypertonia-szakrendelést, mert a korábbi, például naponta egyszer adagolt terápiás próbálkozásokkal nem változott a vérnyomása.

Az adherenciát nemcsak a terápia egyszerűsítése tudja növelni, hanem az is, ha a beteg vérnyomása csökken, ideális esetben a céltartományig. Ebben az esetben a beteg saját magán látja igazolva annak a szükségességét, hogy napi több alkalommal kell bevennie a vérnyomáscsökkentőket. Ez egy pozitív visszacsatolás, egyfajta egészségtudatos viselkedés, ami szintén javítja az adherenciát (14).

## A terápia optimalizálása

A legtöbb, napjainkban alkalmazott vérnyomáscsökkentő az alkalmazási előirat szerint 24 órás hatású, sok beteg esetében a bevételtől időben távolodva mégsem képesek megfelelő vérnyomáscsökkenést biztosítani. Ez leggyakrabban azokban az esetekben szembetűnő, amikor egyszeri reggeli vérnyomáscsökkentő szedése mellett egy 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozással az éjszaka alvó hypertoniás betegnél úgynevezett nondipper vagy reverz-dipper jelenség látszik, azaz elmarad az éjszakai vérnyomáscsökkenés vagy éppen emelkedik a vérnyomás. Minden 10 Hgmm vérnyomás-emelkedés az átlagos éjszakai szisztolés vérnyomásban 21%-kal növeli a mortalitás rizikóját (17). Az is hasonló probléma, ha éjjel alvaskor bár csökken a vérnyomás (megtartott dipper jelenség), de hajnalban kifejezett emelkedés látszik, úgynevezett morning surge. A kezelt hypertoniás betegek között azoknál fordul elő nagyobb arányban a nondipper jelenség, akik minden vérnyomáscsökkentőjüket egyszerre reggel veszik be (18). Ilyenkor valamilyen egyéb terápiás megoldással kell próbálkozni.

## Esti vérnyomáscsökkentő-adagolás

Több közlemény foglalkozott az angiotenzinkonvertálóenzimgátló (ACEi) szerek esti adagolásával. Ha reggel adagolták őket, akkor a napközbeni vérnyomást csökkentették jobban, ha este, akkor pedig az éjjelit (19–22). Hasonló eredmények születtek angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) adásával is (23–25). Az éjjeli vérnyomáscsökkentés kifejezettebb volt a nondipper betegek között, valamint az esti adagolás mellett kifejezettebb volt a hajnali/kora reggeli vérnyomás-emelkedések csökkentése. A legújabb bizonyítékok arra is utalnak, hogy jobb vérnyomáscsökkentő eredmények érhetők el akkor, ha az ACEi-eket este adagolják és nem reggel (26–29). Ezeknek az adatoknak az lehet a magyarázata, hogy a renin-angiotenzin rendszer aktivitása éjjel fokozott (29).

A harmadik generációs és a módosított hatóanyag-kibocsátású első-második generációs dihidropiridin-kalciumantagonisták (DHP-KA) napi egyszeri bevétel mellett is egyenletesen csökkentik a vérnyomást 24 órán keresztül (30–32). Ez független attól, hogy reggeli vagy esti bevételről van szó. Két esetben preferált az esti bevételük: a perifériás alsó végtagi/boka táji ödéma megelőzése céljából, illetve hasonló megfontolásból a napi adagot két részletre osztva.

Vízajtó készítményt lehetőség szerint nem javasolt éjszakra adni, ha csak vérnyomáscsökkentés a cél.

Arról azonban nincsenek evidenciák, hogy a vérnyomáscsökkentő hatáson túl az esti vérnyomáscsökkentő adagolási forma milyen mértékben csökkenti a cardiovascularis kockázatot és/vagy a hypertonia mediálta szervkárosodásokat. Természetesen ismerve a nondipper, reverz-dipper és morning surge vérnyomásmintázat rizikóemelő hatását, logikusnak tűnik, hogy ez a fajta adagolás mégis csökkentheti a kockázatokat. Ugyanakkor azzal is számolni kell, hogy az esti adagolással a következő nap napközbeni vérnyomása emelkedhet annak ellenére, hogy az éjjeli és hajnali javul (33). Ez az, ami miatt előfordulhat, hogy összességében mégsem fog csökkenni a cardiovascularis kockázat az így kezelt betegekben.

## Napi kétszeri adagolás

Arra vonatkozóan is csak kevés adat áll rendelkezésre, hogy ugyanazt az ACEi-t, ARB-t és DHP-CA-t napi kétszer adagolva – akár azonos, akár különböző adagban – hogyan alakul a vérnyomás napi mintázata és/vagy a cardiovascularis rizikó.

A fozinopril, a ramipril és a trandolapril azok az ACEi-k, amelyeknek a maradék-csúcshatás hányadosa >50% (34), ez pedig arra utal, hogy bár az ACEi-eket általában naponta egyszer adagolják, egyes ACEi-k optimális adagolási gyakorisága napi kétszeri adagolás lehet (34–36).

Egy friss összefoglaló közleményben hat klinikai vizsgálat adatai alapján úgy foglaltak állást, hogy a napi egyszeri adagoláshoz képest a lizinopril, enalapril, trandolapril, perindopril, kaptopril és a ramipril napi kétszer adagolva jelentősebb vérnyomáscsökkentő hatást lehet elérni a felnőtt betegeknél, és a bizonyítékok arra utalhatnak, hogy ez osztályhatásnak tekinthető (37–42).

Az ACEi ramiprillel kapcsolatban ismert, hogy a napi 10 mg-ot kétszer adagolva kifejezettebb a proteinuriacsökkentő hatása, mintha egyszer adagolnák (43). Hasonlót az ARB

telmizartán esetében is megfigyeltek, hogy a maximálisan javasolt 80 mg/nap vérnyomáscsökkentő dózis feletti adagban és azt napi kétszer adagolva (2×80 mg/nap) kifejezettebb proteinuriacsökkentő hatást lehet elérni, mint a napi egyszeri adagolással (44).

Megjelent olyan vélemény is, hogy többnyire reggel és este azonos adag ACEi vagy ARB javasolt, de esetenként reggel kisebb és este nagyobb adagra lehet szükség (45).

A DHP-CA szerek napi kétszeri bevételére a napközbeni alsó végtagi/boka táji ödéma megelőzése vagy mérséklése esetén preferált.

## Egytablettás fix kombinációk napi kétszeri adagolása

Arról még kevesebb adat áll rendelkezésre – evidencia meggyőzően nem –, hogy SPC-készítményeket adagolnának naponta kétszer, akár ugyanabban a formában azonos vagy különböző adagban, akár két különböző SPC-t. Például a perindopril+indapamid+fixed+combination+twice keresésre 2022. április 2-án a PubMed-en összesen 1 találat volt (46). Ebben a munkában a napi kétszer adagolt 2/0,625 mg SPC csökkentette az artériás középnyomást a placebo-kontroll csoporthoz képest (115±3 vs. 103±4 Hgmm). A kaptopril+hidroklorotiazid+fixed+combination+twice keresésre több találat volt. Az egyik egy régebbi, 1991-ben publikált közlemény (47). Ebben kaptopril+hidroklorotiazid (C/HCTZ) SPC 50/25 mg napi egyszeri reggeli adagolást hasonlították össze a 25/12,5 mg napi kétszeri (reggel-este) adagolással. A napi egyszeri adagolással ugyanolyan jó vérnyomáskontrollt értek el, mint a napi kétszeri adagolással enyhe-középsúlyos HT-ban. Egy másik közleményben (33) a napi kétszer adagolt C/HTZC SPC (a napi egyszeri adag felezve és kétszer adva) hatékony vérnyomáskontrollt biztosított. Ugyanakkor a csak esti fél adag mellett emelkedett a napközbeni szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás, ellenben a reggeli fél adag mellett ugyanolyan jó maradt, mint amikor a teljes adagot reggel adták.

A szerző arra vonatkozóan semmilyen adatot nem talált, hogy hármass SPC vérnyomáscsökkentő készítményt adagoltak volna napi több alkalommal.

Keves adat áll rendelkezésre arra vonatkozóan is, hogy valóban hogyan változik az adherencia a napi kétszer adagolt SPC-kezelés esetén. 2020-ban jelent meg egy közlemény (48), amelyben 2000 olyan kezelt egyiptomi hipertóniás beteg gyógyszerkiváltási szokásait elemezték, akik 21 évnél idősebbek voltak, a felírt gyógyszereik között legalább három hónapig szerepelt SPC-készítmény. A napi egyszeri adagolás járt magasabb adherenciával, míg a napi kétszeri alacsonyabbal (99,2 vs. 0,8%, p=0,03). Meg kell jegyezni azonban, hogy a kulturális szokások és a gazdasági körülmények miatt a közlemény adataiból nem lehet általános következtetést levonni.

## Összefoglalás

Evidenciák, randomizált klinikai vizsgálatok és szakmai ajánlások hiányában csak gyakorlati tanácsokat lehet megfogalmazni az SPC-készítmények napi kétszeri adagolásáról, az egy hatóanyagú szerek napi kétszeri adagolásának az analógiájára. Azt azonban érdemes megjegyezni, hogy sem az Európai Kardio-

lógiai Társaság/Európai Hypertonia Társaság közös 2018. évi (15), sem a Magyar Hypertonia Társaság aktuálisan érvényes ajánlása (16) nem tiltja az SPC-készítmények napi kétszeri adagolását. Több vérnyomáscsökkentő esetén legalább az egyik szert este érdemes bevenni (18). Lehetőleg ne vízajtós SPC-t kapjon a beteg éjszakára. A DHP-CA-t tartalmazó SPC-t este javasolt adni. Ugyanannak az ACEi-alapú SPC-nek reggelre a vízajtós, estére a DHP-CA-t tartalmazó formája javasolt. Ugyanannak az ACEi-alapú SPC-nek a nem vízajtó formáját lehet adni reggel és este is, vagy egyforma, vagy eltérő adagban. Azt is meg lehet tenni, hogy ha a DHP-CA-t csökkenteni kell, például bokaduzzanat miatt, akkor olyan ACEi+DHP-CA formát kell választani, amiben az ACEi-adag nem változik, de a DHP-CA adagja csökkentett (többnyire felezett). De ha a vérnyomáscsökkenés mértéke és/vagy az abszolút vérnyomásértékek miatt szükséges, akkor az SPC mindkét komponensét redukálni kell. Ugyanannak az ACEi-alapú SPC-nek, ha van hármass SPC formája, akkor reggelre például az ACEi+DHP-CA+vízajtó formáját javasolt adni, estére pedig a vízajtó nélküli formát választani vagy csökkentett adagban.

A napi gyakorlat szempontjából a hatékony vérnyomáscsökkentő terápia beállításának egyik és talán legfontosabb szempontja – természetesen ismerve az alkalmazási előiratokban leírtakat –, hogy mindig egyénre szabott, individuális kezelést kell beállítani.

*A közlemény megjelenését a Richter Gedeon Nyrt. támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözi. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírást az irányadó.*

## Irodalom

1. Szegedi J, Kékes E, Sonkodi S, et al. A hipertónia epidemiológiája Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia* 2014;18(5-6):134-43.
2. <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db364-h.pdf>
3. Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021;398(10304):957-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
4. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32(17):2143-52. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr080>
5. Járjai Z. Magyar Hipertónia Regiszter – a program első öt ciklusának eredményei. *Metabolizmus* 2021;19(1):56-7.
6. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;288(22):2880-83. <https://doi.org/10.1001/jama.288.22.2880>
7. Kronish IM, Ye S. Adherence to cardiovascular medications: lessons learned and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;55(6):590-600. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.02.001>
8. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336(7653):1114-7. <https://doi.org/10.1136/bmj.39553.670231.25>
9. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, et al. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002;40(9):794-811. <https://doi.org/10.1097/00005650-200209000-00009>
10. Krousel-Wood M, Holt E, Joyce C, et al. Differences in cardiovascular disease risk when antihypertensive medication adherence is assessed by pharmacy fill versus self-report: the Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults (CoSMO). *J Hypertens* 2015;33(2):412-20. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000382>

11. *Conn VS, Ruppard TM, Chase JA, et al.* Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2015;17(12):94. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0606-5>
12. *Collins R, Peto R, MacMahon S, et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335(8693):827-38. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90944-Z](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90944-Z)
13. *Peacock E, Krousel-Wood M.* Adherence to Antihypertensive Therapy. *Med Clin North Am* 2017;101(1):229-45. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.005>
14. *Hussein A, Awad MS, Mahmoud HEM.* Patient adherence to antihypertensive medications in upper Egypt: a cross-sectional study. *Egypt Heart J* 2020;72(1):29. <https://doi.org/10.1186/s43044-020-00066-0>
15. *Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
16. MHT szakmai irányelve. A hypertóniabetegség ellátásának irányelvei. Szerk.: Farsang Cs., Járói Z. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl 5):S1-S36.
17. *Youssef G, Nagy S, El-Gengehe A, et al.* Once versus twice daily antihypertensive medications for the control of nocturnal blood pressure: a comparative study. *Egypt Heart J* 2020;72(1):9. <https://doi.org/10.1186/s43044-020-00045-5>
18. *Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, et al.* Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2005;46(4):1053-9. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000172757.96281.bf>
19. *Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.* The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor: ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J Med* 2000;342:145-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM20001203420301>
20. *Witte K, Weisser K, Neubeck M, et al.* Cardiovascular effects, pharmacokinetics and converting enzyme inhibition of enalapril after morning versus evening administration. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:177-86. <https://doi.org/10.1038/clpt.1993.129>
21. *Palatini P.* Can an angiotensin-converting enzyme inhibitor with a short half-life effectively lower blood pressure for 24 hour. *Am Heart J* 1992;123:1421-5. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)91064-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)91064-8)
22. *Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al.* Chronotherapy with spirapril in hypertensive patients: changes in the diurnal/nocturnal blood pressure ratio as a function of the circadian time of administration. *J Hypertens* 2006;24:S88.
23. *Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al.* Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003;23:283-90. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000084855.32823.DA>
24. *Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al.* Treatment of non-dipper hypertension with evening administration of valsartan. *J Hypertens* 2005;23:1913-22. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000182522.21569.c5>
25. *Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F.* Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of olmesartan in uncomplicated essential hypertension. *Chronobiol Int* 2007;24:171-81. <https://doi.org/10.1080/07420520600969277>
26. *Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al.* Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2020;41:4565-76. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>
27. *Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al.* Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27:1629-51. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.510230>
28. *Ohmori M, Fujimura A.* ACE inhibitors and chronotherapy. *Clin Exp Hypertens* 2005;27:179-85. <https://doi.org/10.1081/CEH-48762>
29. *Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, et al.* Chronotherapy of hypertension: administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:923-39. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.021>
30. *Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al.* Dose- and administration time-dependent effects of nifedipine gits on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2007;24(3):471-93. <https://doi.org/10.1080/07420520701420683>
31. *Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, et al.* Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol Int* 2010;27(6):1287-303. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.489167>
32. *Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al.* Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing. *Am J Hypertens* 2008;21(8):948-54. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.216>
33. *Middeke M, Klüglich M, Holzgreve H.* Chronopharmacology of captopril plus hydrochlorothiazide in hypertension: morning versus evening dosing. *Chronobiol Int* 1991;8(6):506-10. <https://doi.org/10.3109/07420529109059186>
34. *Song JC, White CM.* Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:207-24. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241030-00005>
35. *Reid JL.* From kinetics to dynamics: are there differences between ACE inhibitors? *Eur Heart J* 1997;18:14-8. [https://doi.org/10.1093/eurheartj/18.suppl\\_E.14](https://doi.org/10.1093/eurheartj/18.suppl_E.14)
36. *Thind GS.* Angiotensin converting enzyme inhibitors: comparative structure, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4:199-206. <https://doi.org/10.1007/BF01857634>
37. *Whelton A, Miller WE, Dunne B Jr, et al.* Once-daily lisinopril compared with twicedaily captopril in the treatment of mild to moderate hypertension: assessment of office and ambulatory blood pressures. *J Clin Pharmacol* 1990;30:1074-80. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1990.tb01848.x>
38. *Poirier L, Bourgeois J, Lacourcière Y.* Once-daily trandolapril compared with the twice-daily formulation in the treatment of mild to moderate essential hypertension: assessment by conventional and ambulatory blood pressures. *J Clin Pharmacol* 1993;33:832-6. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1993.tb01959.x>
39. *Girvin B, McDermott BJ, Johnston GD.* A comparison of enalapril 20 mg once daily versus 10 mg twice daily in terms of blood pressure lowering and patient compliance. *J Hypertens* 1999;17:1627-31. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917110-00017>
40. *Goyal D, Chong AY, Watson RL, et al.* Assessment of single versus twice daily dosing of ramipril by ambulatory blood pressure monitoring in patients similar to those included in the HOPE study. *J Hum Hypertens* 2007;21:525-30. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002174>
41. *Szaunder I, Csajági E, Major Z, et al.* Treatment of hypertension: favourable effect of the twice-daily compared to the once-daily (evening) administration of perindopril and losartan. *Kidney Blood Press Res* 2015;40:374-85. <https://doi.org/10.1159/000368513>
42. *Tsai T, Kroehl ME, Smith SM, et al.* Efficacy and safety of twice- vs once-daily dosing of lisinopril for hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;19:868-73. <https://doi.org/10.1111/jch.13011>
43. *Cianfrone P, Simeoni M, Comi N, et al.* How to improve duration and efficiency of the antiproteinuric response to Ramipril: RamiPROT-a prospective cohort study. *J Nephrol* 2017;30(1):95-102. <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0256-3>
44. *Aranda P, Segura J, Ruilope LM, et al.* Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005;46(6):1074-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.08.034>
45. *Szaunder I.* Mikor érdemes bevenni a vérnyomáscsökkentőt? Reggel és/vagy este? *Hypertonia és Nephrologia* 2021;25(2):62-8. <https://doi.org/10.33668/hn.25.006>
46. *Joannides R, Bellien J, Thurlure C, et al.* Fixed combination of perindopril and indapamide at low dose improves endothelial function in essential hypertensive patients after acute administration. *Am J Hypertens* 2008;21(6):679-84. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.39>
47. *Lacourcière Y, Poirier L, Provencher P, et al.* Once vs twice daily administration of a fixed combination of captopril plus hydrochlorothiazide in essential hypertension: a double-blind crossover study in known responders to a standard combination. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32(1):115-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1991.tb05622.x>
48. *Hassanein M.* Adherence to antihypertensive fixed-dose combination among Egyptian patients presenting with essential hypertension. *Egypt Heart J* 2020;72(1):10. <https://doi.org/10.1186/s43044-020-00044-6>