

# Nejčastější chyby v managementu hypertenze

Jitka Mlíková Seidlerová

II. interní klinika FN v Plzni a Lékařské fakulty v Plzni

Arteriální hypertenze je jedno z nejčastějších onemocnění v české populaci, jehož kontrola však bohužel nedosahuje uspokojivých hodnot. Je tedy zřejmé, že v managementu arteriální hypertenze máme stále rezervy. Tento článek se snaží nejčastější chyby vyjmenovat, poukázat na možné následky těchto chyb a naznačit správný postup pro řešení. V rámci diagnostiky děláme chyby nejen u prostého měření krevního tlaku, ale také v používání měření krevního tlaku mimo zdravotnické zařízení. Dalším nedostatkem je nedostatečné provádění doprovodných vyšetření, která jsou nutná u všech hypertoniků. A v oblasti léčby hypertenze je to především nepoužívání fixních lékových kombinací, a to už na začátku léčby. Dále lékařská inercie spojená s nedostatečným navyšováním léčby a časná úprava léčby, pokud má nemocný nežádoucí účinky. U těžkých hypertoniků je to potom nevyužívání blokátorů mineralokortikoidních receptorů jako léku 4. volby a nepoužívání diuretik, pokud nemocný potřebuje 3 a více antihypertenziv. A konečně lze jmenovat nedostatečnou kontrolu adherence k léčbě.

**Klíčová slova:** arteriální hypertenze, chyby v managementu hypertenze, diagnostika hypertenze, léčba hypertenze.

## Most common mistakes in hypertension management

Arterial hypertension is one of the most prevalent diseases in the Czech population, but unfortunately, its control does not reach satisfactory levels. It is therefore clear that there is still potential for improvement in its management. This article lists the most common problems, points out the possible consequences of these mistakes, and suggests the correct approach to solving them. In terms of diagnosis, we make errors not only in clinic blood pressure measurement but also in the use of out-of-office blood pressure measurement. Another shortcoming is the insufficient use of supplementary tests, which are mandatory for all hypertensive patients. In the context of hypertension treatment, this is primarily the failure to use fixed drug combinations at the initiation of treatment. Furthermore, there is medical inertia associated with insufficient treatment escalation and early treatment modification if the patient experiences adverse effects. In cases of severe hypertension, it is the failure to use mineralocorticoid receptor blockers as the fourth-line drug and the failure to use diuretics when the patient needs three or more antihypertensive drugs. Finally, there is insufficient monitoring of adherence to treatment.

**Key words:** arterial hypertension, management errors in hypertension, diagnostic of hypertension, therapy of hypertension.

## Úvod

Arteriální hypertenze je jedno z nejčastějších onemocnění v české populaci, jehož kontrola však stále nedosahuje uspokojivých hodnot (1). Pohybuje se okolo 40 % (1), pokud považujeme kontrolu dosažení krevního tlaku pod 140/90 mm Hg. Pokud ovšem považujeme za kontrolu hypertenze dosažení cílových hodnot u většiny hypertoniků, tedy TK < 130/80 mm Hg, toto číslo se pohybuje okolo 10 %. Je tedy zřejmé, že v managementu arteriální hypertenze máme stále rezervy. Dalším problémem je pomýšlet na arteriální hypertenzi jako na samostatné onemocnění. Arteriální hypertenze má celou řadu patofyziologických

mechanismů, které sdílí s ostatními častými civilizačními chorobami – cukrovkou, obezitou, dyslipidemií a chronickým onemocněním ledvin. Protože cílem léčby hypertenze je snížit celkové kardiovaskulární riziko, je nutné kontrolovat nejen krevní tlak, ale také cílit i na ostatní choroby, které arteriální hypertenzi často doprovázejí.

Chyby v managementu arteriální hypertenze se týkají jak diagnostiky, tak samotné léčby. V rámci diagnostiky děláme chyby nejen u prostého měření krevního tlaku, ale také v nedostatečném nebo nesprávném používání měření krevního tlaku mimo ambulanci lékaře. Dalším nedostatkem je nedostatečné provádění doprovodných vyšetření, která

jsou nutná u všech hypertoniků. Sem patří pečlivé odebrání anamnézy, fyzikální vyšetření, ale především laboratorní vyšetření a registrace EKG. U specifických skupin pacientů je potom vhodné doplnění dalších vyšetření. A v oblasti léčby hypertenze je to především nepoužívání fixních lékových kombinací, a to už na začátku léčby. Dále lékařská inercie spojená s nedostatečným navyšováním léčby a časná úprava léčby, pokud má nemocný nežádoucí účinky. Dalším problémem je nedostatečná motivace pacienta k léčbě. U těžkých hypertoniků je to potom nevyužívání především blokátorů mineralokortikoidních receptorů jako léku 4. volby či nepoužívání diuretik, pokud nemocný potřebuje 3 a více antihypertenziv. A konečně lze jmenovat nedostatečnou kontrolu adherence k léčbě.

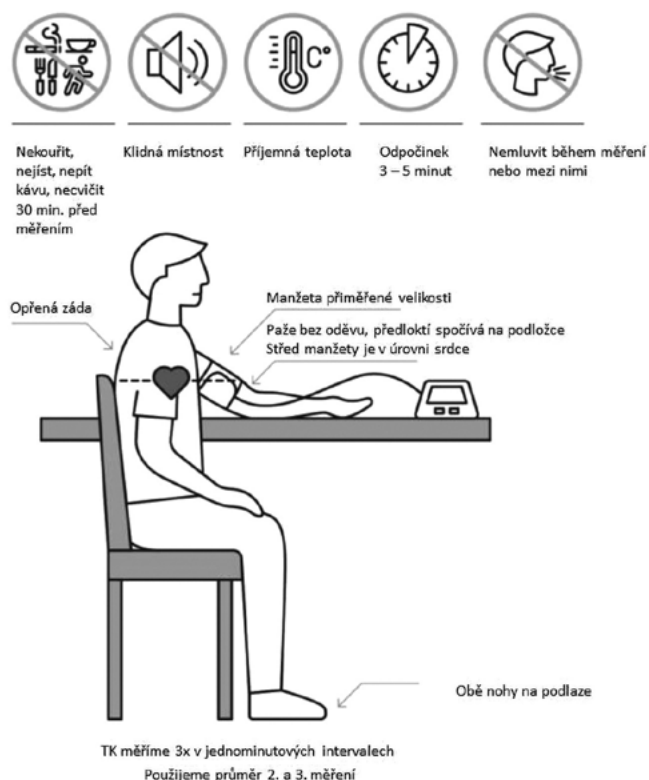
## Chyby v diagnostice

### Měření krevního tlaku

#### Měření krevního tlaku ve zdravotnickém zařízení

Měření krevního tlaku ve zdravotnickém zařízení je zcela zásadní, a přestože patří mezi možná nejčastěji prováděných zdravotnických výkonů, jeho provádění je často nepřesné (2, 3). Přesnou metodiku rozvádí doporučení pro léčbu hypertenze (3, 4). Shrnutí pravidel udává obrázek 1. Nedodržování těchto pravidel vede k nasbírání řady jednotlivých nepřesností, která každá vede obvykle k falešnému nárůstu TK o několik málo mm Hg, ale ve svém součtu se může jednat o 10–20 mm Hg. Tedy o hodnoty, které nás vedou buď k iniciaci antihypertenzní léčby, nebo úpravě antihypertenzní léčby.

**Obr. 1.** Pravidla měření krevního tlaku (převzato z Widimský et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi (4))



### Měření krevního tlaku mimo zdravotnické zařízení

Největší chybou měření krevního tlaku mimo zdravotnické zařízení (out-of-office blood pressure measurement) je, že ho nevyužíváme dostatečně často. Jak domácí měření TK (home blood pressure measurement, HBPM) tak 24hodinová monitorace TK (ambulatory blood pressure measurement, ABPM) mají mnohem vyšší prognostickou hodnotu než klinický TK (5–7). Získáme více hodnot krevního tlaku, a to v době a prostředí, ve kterém nemocný tráví více času (je pro něj přirozenější než prostor lékařské ambulance). Odhaduje se, že krevní tlak si doma v současné době měří zhruba 40–50 % hypertoniků. Je velmi vhodné se o tyto hodnoty zajímat, protože nám přináší nejen prognostickou informaci, ale také tím nemocného zapojujeme do léčby, a tím zvyšujeme motivaci k léčbě. Dovolují si připomenout, že nejvyšší prognostickou hodnotu má noční krevní tlak (8). Je proto vhodné, abychom především u rizikových nebo komplikovaných nemocných hodnotili také kontrolu nočního krevního tlaku.

Pravidla, výhody a nevýhody pro měření TK mimo zdravotnické zařízení shrnují doporučení (4, 9). U domácího měření TK je vhodné si ověřit, že si pacient měří TK správně (správná šířka manžety, správné nasazení manžety) a vhodným přístrojem (seznam validovaných tonometrů lze nalézt na [www.stridebp.org](http://www.stridebp.org)). V současné době není doporučeno používání bezmanžetového měření TK (aplikace, smartwatches, smart-rings, atd.) (10).

Pro hodnoty TK změřené mimo zdravotnické zařízení také platí jiné cut-off hodnoty pro diagnózu hypertenze (Tab. 1) (3, 4). Průměrný TK doma 138/88 mm Hg tedy již svědčí pro arteriální hypertenzi.

### Doprovodná vyšetření u hypertoniků

Každý hypertonik má být kromě změřené TK také dostatečně dobře vyšetřen (3, 4). Tato vyšetření nám pomohou vytvořit si o daném pacientovi dostatečný klinický obraz, identifikovat další kardiovaskulární rizikové faktory a zabránit nebo snížit riziko výskytu nežádoucích účinků (volba vhodného antihypertenziva) nebo umožnit časnou diagnostiku komplikací spojených s hypertenzí (3, 4). Cílem léčby hypertenze je snížit kardiovaskulární riziko, tedy je nutné kontrolovat všechny ovlivnitelné rizikové faktory. Pokud je však nevyšetříme, tak o nich nemůžeme vědět a naše snaha o snížení KV rizika je tím značně limitovaná.

Seznam rutinních vyšetření u hypertenze shrnuje tabulka 2. Tato vyšetření by měla být provedena u každého hypertonika, a to vstupně při diagnóze hypertenze a poté opakovaně v pravidelných intervalech (maximálně 1x za 2 roky u nekomplikované hypertenze). Dovolují si vypíchnout několik parametrů.

- Body mass index a obvod pasu – nyní již zcela nikdo nepochybuje o tom, že obezita (především abdominální) je významným kardiovaskulárním RF (11, 12). Je nutné pacientovi doporučit vhodnou úpravu životního stylu, konzultaci s nutričním terapeutem,

**Tab. 1.** Definice hypertenze podle typu měření krevního tlaku

|                              |               | Hranice HT (mm Hg) |
|------------------------------|---------------|--------------------|
| <b>Zdravotnické zařízení</b> |               | 140/90             |
| <b>24hod. monitorace TK</b>  | 24hod. průměr | 130/80             |
|                              | Denní průměr  | 135/85             |
|                              | Noční průměr  | 120/70             |
| <b>Domácí měření TK</b>      |               | 135/85             |

- u některých pacientů jsou vhodná antiobezitika (preferovány jsou především GLP1 agonisté s prokázaným prospěšným efektem na KV systém) (13).
- Vyšetření ledvinových funkcí a močového sedimentu je základním vyšetřením u hypertoniků, protože ledviny jsou klíčovým orgánem regulace krevního tlaku (3). Patologické hodnoty mohou naznačovat primární onemocnění ledvin, a tedy možnou etiologickou příčinu, a také být známkou hypertenzní nefropatie (poškození ledvin vyvolané hypertenzí). Dle hodnoty eGFR volíme některé léky (typ diuretika, MRA, blokátory RAS, SGLT2i) (3).
  - Albuminurie – je časnou známkou poškození ledvin a také známkou endoteliální dysfunkce. Řadíme ji také mezi hypertenzi mediované orgánové poškození (HMOD) (3, 14). Nález albuminurie musí vést k intenzifikaci léčby, tak aby bylo dosaženo cílových hodnot TK (klinický TK < 130/80 mm Hg), v léčbě má být vždy blokátor RAS, dalšími indikovanými léky jsou SGLT2i a finerenon (u diabetiků) (3).
  - Mineralogram
    - Hyponatremie se 1,5× častěji vyskytuje u hypertoniků než u normotoniků, je spojená s vyšší celkovou mortalitou a vyšším rizikem hospitalizací u starších osob. Přestože příčin hyponatremie je celá řada, mohou k ní přispívat i některá antihypertenziva, především thiazidová diuretika (15). U rizikových osob (starší věk, nižší tělesná hmotnost, hyponatremie v anamnéze) je tedy na řadě časná kontrola natremie po zahájení léčby nebo při navýšení dávky diuretik.
    - Kalemie – hypokalemie, ať už spontánní, nebo navozená thiazidovými diuretiky, by nás vždy měla vést k zamyšlení, zda se nejedná o primární hyperaldosteronismus (4). Vyšší hodnoty kalemie (> 4,8 mmol/l) jsou potom relativní či absolutní kontraindikací používání blokátorů mineralokortikoidních receptorů (MRA). Lze shrnout, že zahájení nebo navýšení léčby diuretiky či MRA musí být následováno kontrolou mineralogramu s odstupem 2–4 týdnů.
  - Glykemie – prevalence DM v ČR je 11 %. Diabetici jsou nemocní s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem a musíme se snažit o komplexní a těsnou kontrolu všech rizikových faktorů. Data z Rakouska ukazují, že během preventivních prohlídek u praktických

lékařů může být diabetes mellitus náhodně zachycen u 2,7 % vyšetřených osob (16). Prevalence prediabetu byla 19,7 % (16). Lze aproximovat, že podobná situace může být i u nás.

- Lipidogram jako klasický ovlivnitelný kardiovaskulární rizikový faktor musí mít pravidelně stanoven každý hypertonik a v případě nálezu patologie zahájena léčba. O významu a nutnosti kontroly hyperlipidemie se jistě není nutno dále vyjadřovat (4, 17).
- EKG – umožňuje odhalit jak známku HMOD – známky hypertrofie a přetížení levé komory srdeční, tak známky komplikace hypertenze – arytmie, především fibrilaci síní a ischemické změny. Je důležité EKG registrovat i u asymptomatických nemocných, protože některé patologické stavy mohou probíhat velmi skrytě.

Další vyšetření jsou vhodná jen u vybraných skupin hypertoniků nebo se jedná o vyšetření při podezření na sekundární hypertenzi (ponechávám k bližšímu prostudování dle zdrojů) (3, 4).

## Chyby v léčbě hypertenze

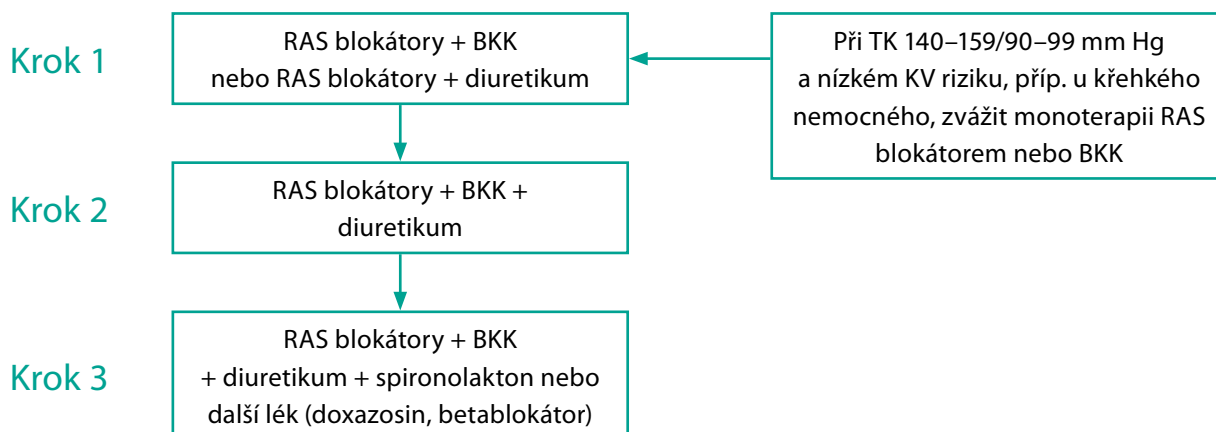
### Hodnota TK pro diagnózu hypertenze se nerovná cílovým hodnotám TK

Cílové hodnoty TK jsou nižší než hodnoty pro diagnózu hypertenze (3, 4). Je tedy chybou spokojit se s dosaženým klinickým TK pod 140/90 mm Hg a dále léčbu nenavýšovat.

**Tab. 2.** Rutinní vyšetření u všech hypertoniků

| Nutná u všech hypertoniků                                                |
|--------------------------------------------------------------------------|
| Anamnéza včetně rodinné, gynekologické a farmakologické                  |
| Fyzikální vyšetření, včetně palpce a auskultace periferních tepen        |
| TK vsedě, ev. vstojе, při prvním vyšetření na obou HK                    |
| $S_{Na^+}$ , $S_{K^+}$ , $S_{kreat.}$ , kyselina močová v séru, glykemie |
| Lipidogram (LDL a HDL cholesterol, celkový cholesterol, triglyceridy)    |
| Vyšetření moče chemicky a sediment                                       |
| Odhadnutá glomerulární filtrace (eGFR)                                   |
| Albuminurie (poměr albumin/kreatinin)                                    |
| Krevní obraz                                                             |
| EKG                                                                      |

**Obř. 2.** Schéma farmakoterapie hypertenze (převzato z Widimský et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi (4))



Betablokátor je možné podávat v kterémkoli kroku v závislosti na komorbiditách a tepové frekvenci; použité zkratky: RAS – systém renin-aldosteron; BKK – blokátory kalciových kanálů

INZERCE

## Nedostatečná motivace pacienta k léčbě

Arteriální hypertenze je oligo- či asymptomatické onemocnění. Jako takové je velmi důležité pacienta k léčbě motivovat. Pacient často nemusí chápat, proč by měl užívat léky na chorobu, která mu nečiní žádné či minimální obtíže, a tuto léčbu dokonce užívat doživotně. Nedílnou součástí managementu hypertenze by tedy mělo být vysvětlení celkového kardiovaskulárního rizika, nejlépe za pomoci SCORE tabulek (3, 4), které v nové podobě umožňují predikovat riziko fatální i nefatální závažné kardiovaskulární komplikace v následujících 10 letech. A vysvětlení, jak správná korekce krevního tlaku i dalších přidružených rizikových faktorů dokáže efektivně toto riziko snížit.

## Nepoužívání kombinační léčby a fixních lékových kombinací

Monoterapie je vyhrazena jen pro menšinu hypertoniků (do 30 %) (3). Většina hypertoniků potřebuje ke kontrole hypertenze kombinační léčbu. Důležité je s kombinační léčbou už začínat – dosáhneme rychlejší kontroly TK. Jeden lék v maximální dávce má menší antihypertenzní efekt než kombinace dvou léků v poloviční dávce. Navíc nižší dávky léků jsou spojeny s nižším výskytem nežádoucích účinků. Využití fixních lékových kombinací je spojeno s vyšší dlouhodobou adherencí k léčbě (18) a je také voleno nejčastěji pacienty, pokud se jich zeptáme na to, jak zlepšit dlouhodobou adherenci k léčbě. Využití kombinační léčby již při zahájení léčby a využívání fixních lékových kombinací je spojeno se snížením rizika kardiovaskulárních komplikací (19, 20). Nezapomínejme, že arteriální hypertenze je onemocnění, do jehož etiologie je zapojena celá řada patofyziologických mechanismů. Použitím kombinační léčby cílíme na více těchto mechanismů. U většiny nemocných se iniciační kombinace léků skládá z blokátorů RAS, blokátorů kalciových kanálů a thiazidových (thiazidům podobných) diuretik. Betablokátor může být zařazen vždy, když je k tomu klinický důvod (3, 4).

Bohužel běžná praxe je taková, že je léčba zahajována monoterapií (19). Přehled farmakoterapie uvádí obrázek 2.

## Složité dávkovací schéma

Hypertenze je onemocnění asymptomatické až oligosymptomatické. Dlouhodobá adherence k léčbě je u těchto typů chorob obecně nízká a riziko neužívání medikace se zvyšuje s počtem užívaných tablet. Řešením je volba léků s dlouhým poločasem, které se mohou užívat 1x denně a využití fixních lékových kombinací (19) (21). Lék, který nemocný nepožije, nemůže fungovat. Toto jasně dokládají data. Non-adherence k léčbě je spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních komplikací (22–24).

## Diuretikum jako součást léčby u těžších hypertoniků

Platí jednoduché pravidlo, že pokud nemocný potřebuje ke kontrole hypertenze 3 a/nebo více léků, tak jedno z nich má být diuretikum (preferenčně thiazidové) (3, 4). Důvodem je, že diuretikum potencuje účinek ostatních antihypertenziv. Většina nemocných s rezistentní hypertenzí retinuje tekutiny (přestože otoky nemusí být klinicky viditelné).

## Volba 4. a dalšího antihypertenziva

Lékem s nejvyšším antihypertenzním potenciálem mezi antihypertenzivy běžně využívanými jako léky čtvrté a další volby (MRA, betablokátory, doxazosin, centrálně působící léky) jsou blokátory mineralokortikoidního receptoru, především spironolakton (25). I proto je v hypertenzních centrech nejčastějším lékem 4. volby právě spironolakton.

## Kontrola adherence k léčbě

Pokud u nemocného nedojde k poklesu TK po zahájení nebo navýšení léčby, je nejčastěji problém v tom, že pacient lék neužívá. Dělejme proto pravidelnou kontrolu adherence k léčbě (3, 4, 26), minimálně kontrolou lékového záznamu. Další možností je kontrolované podání antihypertenziv se sledováním efektu na krevní tlak (ABPM), ovšem pozor na riziko symptomatické hypotenze. Další, již běžně využívanou možností je vyšetření hladin antihypertenziv v séru nebo moči. Seznam laboratoří, které provádějí toxikologické vyšetření antihypertenziv najdete na stránkách České společnosti pro hypertenzi.

## Nepátráme po nežádoucích účincích léčby

Důležitou součástí správného managementu hypertenze je aktivní pátrání po možných nežádoucích účincích léčby. Tedy při každé kontrole se pacienta zeptáme, zda léky snáší dobře. Na nejčastější známé nežádoucí účinky se konkrétně vyptáme. Nežádoucí účinky léčby mohou být důvodem, proč pacient léky přestane užívat. Arteriální hypertenze je našťástí onemocnění, které má k dispozici široké armamentarium léků. Někdy stačí jen snížit dávku léku (blokátory kalciových kanálů a otoky dolních končetin, sklon k bradykardii u betablokátorů), vyměnit za jinou skupinu (v případě výskytu kašle výměna ACEI za sartany apod). Důležité je si také uvědomit, že nežádoucí účinky se mohou objevit i několik měsíců nebo let po zahájení léčby.

## Klinická inercie

Klinická inercie je bohužel velmi častá, má celou řadu příčin a podob. Nicméně to, že včas neuděláme potřebnou terapeutickou změnu, může významně ovlivnit osud našeho pacienta. Nespoléhejme se tedy na to, že aktuálně vyšší hodnoty TK jsou dané jen stresem, tím, že si nemocný zapomněl léky ráno užít nebo jsou dané akutní infekcí nebo nějakou bolestivou afekcí. Správnou reakcí je časná kontrola v ambulanci včetně kontroly TK v domácím prostředí nebo pomocí ABPM a při opakovaně vyšších hodnotách TK adekvátní úprava léčby.

## Závěr

Arteriální hypertenze patří mezi onemocnění, která jsou opravdu velmi špatně kontrolována. Důvodů je řada, mohou být na straně pacienta, ale také na naší. Vzhledem k tomu, že data z Global Burden of Disease Study 2019 považují vysoký krevní tlak za nejdůležitější rizikový faktor mortality u osob nad 50 let a nemocnosti a příčin invalidity u všech osob (27), je nutné se zamyslet, zda v naší běžné klinické praxi nemůžeme udělat nějaké kroky, jak tento problém zmírnit.

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

## LITERATURA

1. Cifkova R, et al. 30 year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post MONICA, 1985-2016/17. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232845.
2. Holland M, Lewis P. An audit and suggested guidelines for in patient blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2014;32:2166-2170.
3. Mancia G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
4. Widimsky J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. *Hypertenze Kardiovaskulární Prevence*. 2022;Supplementum:25.
5. Ward AM, et al. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012;30(3):449-456.
6. Clement DL, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2407-2415.
7. Li Y, et al. Ambulatory hypertension subtypes and 24 hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations. *Circulation*. 2014;130(6):466-474.
8. Roush GC, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night time systolic blood pressure in nine cohorts of 13 844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332-2340.
9. Stergiou GS, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out of office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293-1302.
10. Stergiou GS, et al. Cuffless blood pressure measuring devices: review and statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens*. 2022 Aug 1;40(8):1449-1460.
11. Afshin A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
12. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020;126(11):1477-1500.
13. Busetto L, et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nat Med*. 2024;30(9):2395-2399.
14. Vasan RS, et al. Hypertension Mediated Organ Damage: Prevalence, Correlates, and Prognosis in the Community. *Hypertension*. 2022;79(3):505-515.
15. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Hyponatremia in patients with arterial hypertension: pathophysiology and management. *Arch Med Sci*. 2023;19(6):1630-1645.
16. Sourij C, et al. Prevalence of Undiagnosed Diabetes and Prediabetes according to Age and Obesity Status in Central Europe. *Obes Facts*. 2025;18(6):582-591.
17. Visseren FLJ, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
18. Borghi C, et al. Adherence to Triple Single Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine: Findings from Real World Analysis in Italy. *Adv Ther*. 2023;40(4):1765-1772.
19. Mancia G, et al. Two Drug Combinations as First Step Antihypertensive Treatment. *Circ Res*. 2019;124(7):1113-1123.
20. Rea F, et al. Early cardiovascular protection by initial two drug fixed dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(40):3654-3661.
21. Gupta P, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2017;69(6):1113-1120.
22. Krousel Wood M, et al. A hybrid 4 item Krousel Wood Medication Adherence Scale predicts cardiovascular events in older hypertensive adults. *J Hypertens*. 2019;37(4):851-859.
23. Corrao G, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29(3):610-618.
24. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*. 2019;124(7):1124-1140.
25. Williams B, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug resistant hypertension (PATHWAY 2): a randomised, double blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-2068.
26. Ceral J, et al. Difficult to control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non responsiveness from non adherence to recommended therapy. *Hypertens Res*. 2011;34(1):87-90.
27. Murray CJL, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-1249.