

Adherence k léčbě arteriální hypertenze

B. Čapek¹, J. Václavík²

¹ Interní oddělení, Sdružené zdravotnické zařízení Krnov, p.o.

² Interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Non-adherence k medikamentózní terapii je hlavní příčinou zdánlivě rezistentní hypertenze. Existuje množství různých faktorů, které pozitivně či negativně ovlivňují adherenci. Dobrá adherence zlepšuje kvalitu života, snižuje kardiovaskulární riziko, incidenci cévních mozkových příhod (nekontrovaná hypertenze je příčinou velké části ischemických i hemoragických cévních mozkových příhod) a frekvenci rehospitalizací. Screening non-adherence zahrnuje pacienty vyplňované dotazníky, počítání tablet, elektronické monitorovací systémy a měření hladin antihypertenziv v moči nebo krvi. Jednotlivé intervence a především jejich kombinace významně zlepšují nejen adherenci, ale i klinické výsledky a prognózu pacientů. Začlenění screeningu a následné intervence by se proto mělo stát běžnou součástí rutinní klinické praxe.

Klíčová slova

rezistentní hypertenze – adherence – kardiovaskulární riziko

Adherence to therapy in arterial hypertension

Abstract

Poor adherence to medication therapy is the main cause of seemingly treatment-resistant hypertension. There are many different factors either positively or negatively contributing to non-adherence. Good adherence is associated with better quality of life, it reduces cardiovascular risk, incidence of stroke (uncontrolled hypertension is the main reason for ischaemic as well as haemorrhagic stroke) and number of hospital readmissions. The screening for non-adherence consists of self-reported questionnaires, pill counting, electronic monitoring systems and direct drug monitoring in blood or urine. Every single intervention and mainly their combination has great benefits for adherence, but also for the clinical outcome and patient prognosis. Inclusion of screening and subsequent intervention should therefore become a common part of everyday clinical practice.

Key words

resistant hypertension – adherence – cardiovascular outcome

Úvod

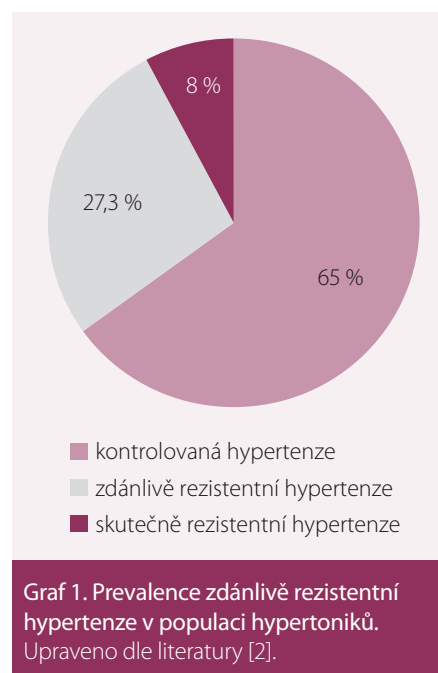
Arteriální hypertenze je celosvětově jednou z nejčastějších chorob, jejíž prevalence se v závislosti na diagnostických kritériích pohybuje od 21 do 50 % (tato prevalence se zvyšuje s věkem) [1]. Jako rezistentní hypertenzi poté označujeme takovou hypertenzi, kde ani kombinací tří antihypertenziv (z nichž jedno je diuretikum) není dosaženo cílových hodnot krevního tlaku (TK). Dle výsledků recentní metaanalýzy provedené u 3,2 milionu pacientů s hypertenzí se rezistentní hypertenze vyskytuje až u 35 % pacientů, z těchto asi 28–71 % připadá na pacienty se zdánlivě rezistentní hypertenzí (apparent-treatment resistant hypertension – aTRH) (graf 1) [2]. Zdánlivě rezistentní hypertenze je definována jako nekontrovaná hypertenze u pacientů užívajících adekvátní terapii, kteří ale nemají skutečně rezistentní hypertenzi (true resistant hyperten-

sion – TRH) (tab. 1). Podíl TRH k aTRH strmě narůstá u starších pacientů, pacientů s chronickým onemocněním ledvin až k pacientům po transplantaci ledvin, u kterých prevalence TRH dosahuje až 56 % [2].

Zdánlivě rezistentní hypertenze je nejčastěji způsobena špatnou adherencí pacientů k předepsané antihypertenzní terapii [3] – dalšími příčinami jsou např. hypertenze “bílého pláště”, špatná technika měření TK nebo neadekvátní antihypertenzní terapie. Vzhledem k výše uvedeným údajům se v naší populaci potenciálně nachází asi 200–500 tisíc pacientů s aTRH založenou na non-adherenci.

Míra non-adherence a její faktory

Současná kombinovaná antihypertenzní terapie je velmi účinná, potenciálně největší rezerva v terapii hypertenze proto zřejmě spočívá ve zlepšení adherence. Právě k adherenci



Tab. 1. Definice typů hypertenze.

rezistentní hypertenze	hypertenze, u které kombinací tří antihypertenziv (z nichž jedno je diuretikum) nedojde k dosažení cílových hodnot krevního tlaku, nebo je k dosažení cílových hodnot nutné užití více než tří antihypertenziv
skutečně rezistentní hypertenze	rezistentní hypertenze, u které je vyloučena zdánlivě rezistentní hypertenze, pseudohypertenze a hypertenze sekundární
zdánlivě rezistentní hypertenze	rezistentní hypertenze, která je způsobena jedním z následujících důvodů: <ul style="list-style-type: none"> • non-adherence • hypertenze "bílého pláště" • neoptimální antihypertenzní terapie • špatná technika měření krevního tlaku
pseudorezistentní hypertenze	rezistentní hypertenze, která je způsobena jinými faktory: <ul style="list-style-type: none"> • konkomitantní medikace • výživové doplňky • dieta a životní styl

Pozn.: Zdánlivě rezistentní a pseudorezistentní hypertenze nejsou přesně definovány a jejich výklad se ve světě různí, často jsou tyto pojmy užívány jako synonyma.

Tab. 2. Prediktory adherence k antihypertenzní terapii. Upraveno dle literatury [6–17].

Prediktory dobré adherence	Prediktory non-adherence
ženské pohlaví	mužské pohlaví
věk > 65	věk < 65
vyšší vzdělání	zapomnětlivost
manželství	demence
rodinné zázemí	potíže s užíváním medikace
aktivní životní styl	vysoký příjem soli
komorbidity	nikotinizmus
důvěra v léčbu	nekontrolovaný krevní tlak
rodinná anamnéza hypertenze	diabetes mellitus
dostupnost lékařské péče	polypragmazie
vztah lékaře s pacientem	počet antihypertenziv
	dávkování ≥ 2x za den
	nežádoucí účinky
	počet lékařů střídajících se v ambulanci

odkazuje slavný citát doktora C. Everett Koopa z roku 1985 "Drugs don't work in patients who don't take them".

Adherence (nebo také compliance) je definována jako míra, do které pacient dodržuje lékařské doporučení. V tomto smyslu se nejčastěji mluví o adherenci k medikamentózní terapii, ale může se týkat i jiných typů léčby (životní styl, přístrojová terapie). Adherence a compliance jsou někdy vykládány mírně rozdílně, v této publikaci je budeme brát jako synonyma.

Non-adherence k antihypertenzní terapii je daleko vyšší u pacientů s nekontrolovaným

TK (84 %), než u pacientů s korigovanou arteriální hypertenzí [4]. Ukazuje se, že až 68 % pacientů s aTRH je non-adherentních k terapii, v recentních studiích byla prokázána přímá úměra mezi počtem předepsaných antihypertenziv a non-adherencí k jejich užívání [5]. Podle metaanalýzy z roku 2017 je častější non-adherence u pacientů s izolovanou hypertenzí (45 %), než u pacientů s hypertenzí a dalšími komorbiditami (31 %) [4]. Velmi rozmanitá je pak prevalence non-adherence k medikamentózní terapii u pacientů v pravidelném dialyzačním programu, kde se dle dostupných dat

pohybuje v rozmezí 12–98 % (v závislosti na studovaném souboru) [6]. Jak vyplývá z výše uvedených údajů, adherence k antihypertenzní terapii není příliš dobrá.

Existuje velmi mnoho faktorů, které ovlivňují adherenci k medikamentózní terapii. Tyto faktory dělíme do několika kategorií, jež zahrnují faktory ze strany pacienta (pohlaví, věk, vzdělání, rodinný stav, životní styl, důvěra v léčbu, mentální stav, zapomnětlivost, komorbidity, potíže s užíváním medikace), socioekonomické faktory (rodinné zázemí a podpora, rodinná anamnéza hypertenze a kardiovaskulárních (KV) chorob, dostupnost lékařské péče v místě bydliště či zaměstnání), zdravotní systém (počet jednotlivých lékařů střídajících se v ambulanci, vztah lékaře s pacientem) a faktory týkající se samotné terapie (polypragmazie, počet vlastních antihypertenziv, dávkování, nežádoucí účinky) [6–17]. Zajímavé je, že pacienti s vyšším denním příjmem soli jsou méně compliantní v terapii hypertenze [11]. Porovnání faktorů, které zlepšují a naopak zhoršují adherenci k terapii arteriální hypertenze, je uvedeno v tab. 2.

Rizika non-adherence

Adherence k medikamentózní (ale i nemedikamentózní) terapii arteriální hypertenze má pozitivní vliv na kvalitu života [18,19] a to i u starších pacientů [20]. Epidemiologické studie ukazují, že dobrá adherence chrání před vznikem KV příhod. Snížení relativního rizika KV příhod se u adherentních pacientů pohybuje kolem 37 %, oproti pacientům, kteří jsou zcela non-compliantní. Redukce relativního rizika se snižuje s mírou non-adherence [21].

V metaanalýze z roku 2017 byl studován vliv adherence na incidenci centrálních mozkových příhod (CMP). Ukázalo se, že dobrá adherence k terapii arteriální hypertenze snižuje výskyt jak ischemických, tak hemoragických CMP (fatálních i nefatálních) a každé zlepšení compliance o 20 % snižuje riziko CMP o 9 % [22]. V populaci 301 čínských pacientů přijatých pro akutní ischemickou CMP mělo 81 % pacientů nekontrolovaný TK. Mezi pacienty s již dříve diagnostikovanou hypertenzí bylo 75 % non-adherentních a 10,4 % nikdy (přes znalost diagnózy hypertenze) neužívalo antihypertenzní medikaci [15]. Je poměrně očekávané, že non-adherence přispívá také k výskytu urgentní a emergentní hypertenze – dle výsledků asi u 6,3 % pacientů [23].

Non-adherence má také významný vliv na časnou rehospitalizaci pacientů (nejen s arteriální hypertenzí). Ve španělské studii byla non-compliance k medikamentózní terapii u pacientů rehospitalizovaných do jednoho měsíce až 57 % [14].

Screening adherence

V běžné klinické praxi je velmi obtížné správně odhadnout, kteří pacienti jsou ve skutečnosti compliantní v terapii hypertenze. Podle současných údajů se prevalence non-adherence výrazně liší v závislosti na použitých metodách měření [24].

Existuje několik různých metod měření adherence pacientů s hypertenzí, které dělíme na nepřímé (pacienty vyplňované dotazníky, údaje o vyzvednutí léků z lékárny, počítání tablet, elektronické monitorovací systémy) a přímé (observované užití antihypertenzivní terapie, přímé měření antihypertenziv v moči, séru či plazmě) [25]. Non-adherence se pohybuje v rozmezí od 3,3 % u dotazníkových a jiných nepřímých metod, až po 86 % u metod objektivních, jako je přímé měření antihypertenziv nebo observované užití medikace v ambulanci [24]. V menší italské studii u pacientů se suspektní rezistentní hypertenzí, kde bylo částečně a zcela non-compliantních pacientů 42 %, nebyla vůbec žádná korelace mezi výsledky objektivního měření hladin antihypertenziv a výsledky dotazníků [26]. Samotní lékaři jsou schopni odhalit non-adherenci u méně než poloviny non-compliantních pacientů [27].

Technickým výstřelkem poslední doby je studijní využití léků s požitelným digitálním vysílačem, jehož signál je po požití tablety zachycen senzorem. Vysílač je aktivován v kyselém žaludečním prostředí a pomocí senzoru nalepeného na kůži pacienta je zaznamenáno datum a čas požití medikace [28].

Vzhledem k omezené dostupnosti některých metod měření adherence je jistě výhodné kombinovat více nepřímých metod ke zlepšení odhadu non-compliance.

Intervence ke zlepšení adherence

Pravidelné užívání medikace zlepšuje prognózu pacientů, a má tedy jistě smysl s non-adherencí bojovat všemi účinnými prostředky. Dle metaanalýzy z univerzity v Cologne vyplývá, že u 92 % pacientů se po intervenci, která vede ke zlepšení adherence, zlepšují klinické výsledky [29].

Možnostmi intervence a jejich účinkem se zabývá více metaanalytických studií. Různé

typy intervencí významně zvyšují adherenci k medikamentózní terapii, a to tím více, čím déle tyto intervence trvají [30].

Zdá se, že nejlepší intervence jsou takové, které spojují užívání medikace s jinými zvyklostmi, poskytují zpětnou vazbu pacientovi stran předchozího posouzení adherence, self-monitoring a užívání dávkovačů (lékovek). Motivční rozhovory, které mohou probíhat jednotlivě nebo ve skupinách vykazují také zvýšenou účinnost při intervenci hypertenze. Nejúčinnější jsou potom rozsáhlejší intervence, které zahrnují více různých komponent [31–34]. Všechny tyto intervence mají vyšší účinnost, pokud probíhají pod vedením lékaře (spíše než sestry) při pravidelných kontrolách, které probíhají v rámci nemocničního zařízení [30]. Především intervence, které směřují ke zlepšení informovanosti pacienta o problematice hypertenze, nesou velký potenciál ke zlepšení adherence [35].

Neméně důležité je funkční rodinné zázemí nebo alespoň funkční systém sociální podpory, který rovněž zvyšuje adherenci hypertoniců k terapii [36].

Výběr vhodných léčiv v terapii hypertenze má jistě zásadní vliv na budoucí adherenci nových i stávajících pacientů. Bylo opakovaně prokázáno, že nejvyšší adherence k medikamentózní terapii je v případě dávkování 1x denně, každá další denní dávka pak zvyšuje non-adherenci o 15–19 % [16]. Guidelines pro management hypertenze vydané ESC v roce 2018 preferují u velké většiny pacientů zahájit léčbu nově zjištěné hypertenze kombinovaným preparátem [37]. Dle dostupných dat mají pacienti s nasazenou kombinací léčbou nižší pravděpodobnost svévolného vysazení této terapie [38, 39]. Další metaanalýza a několik málo studií dokládá, že užití fixní kombinace na místo jednotlivých antihypertenziv výrazně snižuje riziko non-adherence, a to až o 26 % [40–42] a současně zlepšuje klinické výsledky [43].

Rozvoj informačních technologií s sebou přináší nové aplikace na chytré mobilní telefony, které pacienta upozorní na plánované užití medikace. I tyto aplikace menší měrou zlepšují compliance, otázka zlepšení kontroly TK je ale rozporuplná a nebyla přesvědčivě prokázána [44,45]. Ze všech těchto intervencí nejvíce benefitují pacienti s diabetem, nádorovým onemocněním či mentální poruchou [31].

Závěr

V současné klinické praxi je velmi omezen čas, který pacient tráví v ordinaci lékaře. Často ne-

zbývá prostor na adekvátní edukaci pacienta o prognóze chronických onemocnění, jako je arteriální hypertenze, a o významu dodržování léčebných režimů vč. pravidelného užívání medikace. Non-adherence, jak je uvedeno výše, je rozsáhlým a každodenním problémem a "posledním dílem skládačky" k úspěšné terapii pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Obrovské dopady jak na kvalitu života, tak na KV prognózu pacienta i vysoké náklady na léčbu non-compliantních pacientů [46] by nás měly dostatečně přesvědčit o významu a rozsahu tohoto tématu. Do budoucna by se každý z nás měl snažit o důkladnou a opakovanou edukaci pacientů a o začlenění alespoň některých forem screeningu a následných intervencí non-adherentních hypertoniců do rutinní klinické praxe.

Literatura

1. Malta DC, Gonçalves RP, Machado ÍE et al. Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol* 2018; 21 (Suppl 1): e180021. doi: 10.1590/1980-549720180021.supl.1
2. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart* 2019; 105(2): 98–105. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313599.
3. Ruzicka M, Hiremath S. Can drugs work in patients who do not take them? The problem of non-adherence in resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17(9): 579. doi: 10.1007/s11906-015-0579-4.
4. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA et al. Nonadherence to antihypertensive drugs. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(4): e5641. doi: 10.1097/MD.0000000000005641.
5. de Jager RL, van Maarseveen EM, Bots ML et al. Medication adherence in patients with apparent resistant hypertension: findings from the SYMPATHY trial. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(1): 18–24. doi: 10.1111/bcp.13402.
6. Ghimire S, Castellino RL, Lioufas NM et al. Nonadherence to medication therapy in haemodialysis patients: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10(12): e0144119. doi: 10.1371/journal.pone.0144119.
7. Roldan PC, Ho GY, Ho PM. Updates to adherence to hypertension medications. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20(4): 34. doi: 10.1007/s11906-018-0830-x.
8. Najimi A, Mostafavi F, Sharifirad G et al. Barriers to medication adherence in patients with hypertension: a qualitative study. *J Educ Health Promot* 2018; 7: 24. doi: 10.4103/jehp.jehp_65_16.
9. Ashoorkhani M, Majdzadeh R, Gholami J et al. Understanding non-adherence to treatment in hypertension: a qualitative study. *Int J community Based Nurs Midwifery* 2018; 6(4): 314–323.
10. Chudiak A, Uchmanowicz I, Mazur G. Relation between cognitive impairment and treatment adherence in elderly hypertensive patients. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 1409–1418. doi: 10.2147/CIA.S162701.
11. Choi HY, Oh IJ, Lee JA et al. Factors affecting adherence to antihypertensive medication. *Korean J Fam Med* 2018; 39(6): 325–332. doi: 10.4082/kjfm.17.0041.

12. Al-Noumani H, Wu JR, Barksdale D et al. Health beliefs and medication adherence in omanis with hypertension. *J Cardiovasc Nurs* 2018; 33(6): 518–526. doi: 10.1097/JCN.0000000000000511.
13. Mzoughi K, Zairi I, Jemai A et al. Factors associated with poor medication compliance in hypertensive patients. *Tunis Med* 2018; 96(6): 385–390.
14. Vicente-Sánchez S, Olmos-Jiménez R, Ramírez-Roig C et al. Treatment adherence in patients older than 65 years who suffer early readmissions. *Farm Hosp* 2018; 42(4): 147–151. doi: 10.7399/fh.10907.
15. Chen MJ, Wu CC, Wan LH et al. Association between medication adherence and admission blood pressure among patients with ischemic stroke. *J Cardiovasc Nurs* 2019; 34(2): E1–E8. doi: 10.1097/JCN.0000000000000541.
16. Assawasuwannakit P, Braund R, Duffull SB. A model-based meta-analysis of the influence of factors that impact adherence to medications. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40(1): 24–31. doi: 10.1111/jcpt.12219.
17. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E et al. Predictors of decline in medication adherence. *Hypertension* 2011; 58(5): 804–810. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176859.
18. Souza AC de, Borges JW, Moreira TM. Quality of life and treatment adherence in hypertensive patients: systematic review with meta-analysis. *Rev Saude Publica* 2016; 50: 71. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006415.
19. Khayyat SM, Mohamed MM, Khayyat SM et al. Association between medication adherence and quality of life of patients with diabetes and hypertension attending primary care clinics: a cross-sectional survey. *Qual Life Res* 2018. doi: 10.1007/s11136-018-2060-8.
20. Park NH, Song MS, Shin SY et al. The effects of medication adherence and health literacy on health-related quality of life in older people with hypertension. *Int J Older People Nurs* 2018; 13(3): e12196. doi: 10.1111/opn.12196.
21. Corrao G, Parodi A, Nicotra F et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29(3): 610–618. doi: 10.1097/HJH.0b013e328342ca97.
22. Xu T, Yu X, Ou S et al. Adherence to antihypertensive medications and stroke risk: a dose-response meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(7): pii: e006371. doi: 10.1161/JAHA.117.006371.
23. Overgaauw N, Almsa J, Brink A et al. Drug nonadherence is a common but often overlooked cause of hypertensive urgency and emergency at the emergency department. *J Hypertens* 2019. [Epub ahead of print] doi: 10.1097/HJH.0000000000002005.
24. Durand H, Hayes P, Morrissey EC et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35(12): 2346–2357. doi: 10.1097/HJH.0000000000001502.
25. Forbes CA, Deshpande S, Sorio-Vilela F et al. A systematic literature review comparing methods for the measurement of patient persistence and adherence. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(9): 1613–1625. doi: 10.1080/03007995.2018.1477747.
26. Avataneo V, De Nicolò A, Rabbia F et al. Therapeutic drug monitoring-guided definition of adherence profiles in resistant hypertension and identification of predictors of poor adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(11): 2535–2543. doi: 10.1111/bcp.13706.
27. Meddings J, Kerr EA, Heisler M et al. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 270. doi: 10.1186/1472-6963-12-270.
28. Belknap R, Weis S, Brookens A et al. Feasibility of an ingestible sensor-based system for monitoring adherence to tuberculosis therapy. *PLoS One* 2013; 8(1): e53373. doi: 10.1371/journal.pone.0053373.
29. Matthes J, Albus C. Improving adherence with medication: a selective literature review based on the example of hypertension treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(4): 41–47. doi: 10.3238/arztebl.2014.0041.
30. Xu R, Xie X, Li S et al. Interventions to improve medication adherence among Chinese patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Pharm Pract* 2018; 26(4): 291–301. doi: 10.1111/ijpp.12452.
31. Conn VS, Ruppert 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. doi: 10.1007/s11906-015-0606-5.
32. Roter DL, Hall JA, Merisca R et al. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care* 1998; 36(8): 1138–1161.
33. Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L et al. The effect of self-monitoring of blood pressure on medication adherence and lifestyle factors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015; 28(10): 1209–1221. doi: 10.1093/ajh/hpv008.
34. McManus RJ, Mant J, Bray EP et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9736): 163–172. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60964-6.
35. Gwady-Sridhar FH, Manias E, Lal L et al. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. *Value Health* 2013; 16(5): 863–871. doi: 10.1016/j.jval.2013.03.1631.
36. Magrin ME, D'Addario M, Greco A et al. Social support and adherence to treatment in hypertensive patients: a meta-analysis. *Ann Behav Med* 2015; 49(3): 307–318. doi: 10.1007/s12160-014-9663-2.
37. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Euro Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
38. Corrao G, Parodi A, Zamboni A et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28(7): 1584–1590. doi: 10.1097/HJH.0b013e328339f9fa.
39. Lauffenburger JC, Landon JE, Fischer MA. Effect of combination therapy on adherence among us patients initiating therapy for hypertension: a cohort study. *J Gen Intern Med* 2017; 32(6): 619–625. doi: 10.1007/s11606-016-3972-z.
40. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(8): 713–719. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.033.
41. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55(2): 399–407. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
42. Kumagai N, Onishi K, Hoshino K et al. Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2013; 35(5): 355–360. doi: 10.3109/10641963.2012.732644.
43. Verma AA, Khuu W, Tadrous M et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med* 2018; 15(6): e1002584. doi: 10.1371/journal.pmed.1002584.
44. Márquez Contreras E, Márquez Rivero S, Rodríguez García E et al. Specific hypertension smartphone app to improve medication adherence in hypertension: a cluster-randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2018; 35(1): 1–15. doi: 10.1080/03007995.2018.1549026.
45. Morawski K, Ghazinouri R, Krumme A et al. Association of a smartphone application with medication adherence and blood pressure control: The MedSAFE-BP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178(6): 802–809. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0447.
46. Sherrill B, Halpern M, Khan S et al. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(12): 898–909. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00550.x.

Doručeno do redakce: 17. 1. 2019

Přijato po recenzi: 1. 2. 2019

MUDr. Bronislav Čapek

www.szzkrnov.cz

capekb@gmail.com