

# Zlepšili sme starostlivosť o pacientov s artériovou hypertenziou v roku 2021?

Anna Vachulová<sup>1</sup>, Adriana Šimková<sup>2</sup>, Slavomíra Filipová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kardiologická klinika Lekárskej fakulty UK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

<sup>2</sup>Duo medical, s. r. o., Pezinok

<sup>3</sup>Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

Artériová hypertenzia (AH) je veľmi častým ochorením s narastajúcou incidenciou a prevalenciou. AH je hlavnou preventabilnou príčinou predčasných úmrtí celosvetovo. Preto je veľmi dôležité, aby bola artériová hypertenzia včas diagnostikovaná a včas liečená. Stále vysoká KV mortalita na Slovensku, v ktorej máme pozíciu až na chvoste v porovnaní s ostatnými európskymi krajinami, veľmi úzko súvisí s nedosahovaním cieľových hodnôt tlaku krvi (TK). AH sa iba zriedka vyskytuje izolovane, často sa vyskytuje v spojení s ostatnými rizikovými faktormi ako napríklad dyslipidémia a obezita. 2018 ESC/ESH odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie priniesli niekoľko nových konceptov pre manažment artériovej hypertenzie. Dôležité je implementovať odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti do každodennej klinickej praxe v každej krajine.

**Kľúčové slová:** artériová hypertenzia, Charta 70/2023, 2018 ESC/ESH odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie, adherencia k liečbe, obezita, nadváha.

## Had care of arterial hypertension patients been advanced in 2021?

Arterial hypertension (AH) is a very common disease with increasing incidence and prevalence. AH becomes worldwide the main preventable cause of the preventable deaths. Therefore, it is very important to obtain early diagnose and convenient treatment. Still high cardiovascular mortality in Slovakia, where we have a position at the tail compared to other European countries, very closely related to the failure to obtain treatment blood pressure (BP) target ranges. AH rarely occurs in isolation, and often clusters with other CV risk factors such as dyslipidemia and obesity. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension has brought several new concepts how to manage arterial hypertension. However, it is important to implement the recommendations of the European Society of Cardiology to everyday clinical practice in each country.

**Key words:** arterial hypertension, Charter 70/2023, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, adherence to treatment, obesity, overweight.

## Úvod a CHARTA 70/2023

Hlavným cieľom prevencie kardiovaskulárnych ochorení je redukcia morbidít, mortality, zlepšenie kvality života a predĺženie očakávanej dĺžky života (1). V roku 2020 zomrelo na Slovensku na kardiovaskulárne (KV) ochorenia 27 190 ľudí, čo je o 2 000 viac ako priemer za predchádzajúcich päť rokov (2). Artériová hypertenzia má v súčasnosti najväčší podiel na globálnej morbidite a mortalite. V roku 2019 bola AH príčinou 10,8 miliónov úmrtí celosvetovo (3). Na zlepšenie manažmentu

artériovej hypertenzie v podmienkach Slovenskej republiky vyšla v roku 2018 iniciatíva viacerých odborných spoločností manažujúcich artériovú hypertenziu (Slovenská hypertenziologická spoločnosť, Slovenská kardiologická spoločnosť, Slovenská internistická spoločnosť, Slovenská spoločnosť všeobecného praktického lekárstva) spolu s patientskou organizáciou (Únia pre zdravšie srdce) na zlepšenie kontroly liečby artériovej hypertenzie na Slovensku. Projekt Charta 70/2023 má ambiciózne, veľmi potrebný cieľ: dosiahnuť v roku 2023 kontrolu TK aspoň

u 70 % pacientov s AH na Slovensku. Dôvodom je, že celosvetovo viac ako 50 % pacientov s arteriálnou hypertenziou nedosahuje cieľové hodnoty TK. Všetky dostupné publikované dáta jasne ukazujú, že bez dôslednej kontroly AH nie je možné znížiť KV morbiditu a mortalitu a súčasne tým znížiť počet odvrátiteľných úmrtí.

## Prevenca kardiovaskulárnych ochorení

Európska kardiologická spoločnosť realizuje opakovane prierezový výskumný program European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE), ktorého hlavným cieľom má byť implementácia odporúčaní ESC do každodennej klinickej praxe. Ako ukázali výsledky prieskumu EUROASPIRE V, veľká časť pacientov vo vysokom riziku KV ochorení nemá zdravý spôsob života, nemá adekvátne kontrolovaný TK, lipidové spektrum a diabetes mellitus (4). V sledovanej populácii užívalo antihypertenzívnu liečbu 75,4 %, avšak 53 % (56,6 % mužov a 50,5 % žien) malo hodnoty TK  $\geq$  140/90 mmHg.

## Artériová hypertenzia v podmienkach Slovenska

Podľa štatistík je na Slovensku viac ako 2 milióny pacientov s AH, lieči sa iba 1,3 milióna pacientov s AH, pretože polovica je stále ne-diagnostikovaná. Alarmujúce je zistenie, že veľa pacientov o svojom ochorení nevie. Ak chceme zlepšiť manažment pacientov s AH, je potrebné v prvom rade zlepšiť diagnostiku AH. AH je ochorenie veľmi jednoducho diagnostikovateľné. Zásady správneho merania TK v ambulancii lekára, domáce meranie TK, využívanie ambulantného monitorovania TK ovláda každý zdravotnícky pracovník. Je dôležité, aby sa nezabúdalo, že nepostačuje správne zmeranie TK a srdcovej frekvencie, ale je potrebné následne vykonať ďalšie diagnostické a terapeutické kroky v súlade s aktuálne platnými 2018 odporúčaniami ESC/ESH pre manažment AH (5). Manažment liečby AH je rozdelený prehľadne do

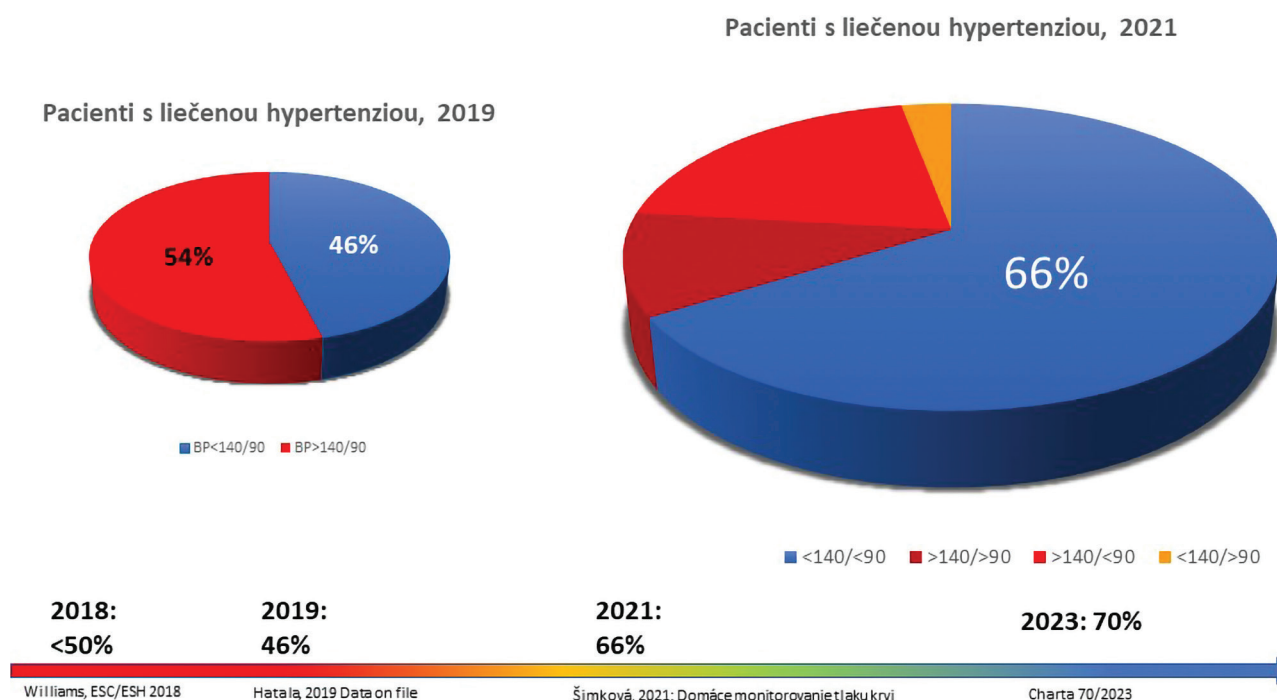
niekoľkých schém, súčasne umožňuje liečbu prispôbiť potrebám každého pacienta. Nekomplikovaný pacient s AH môže byť optimálne liečený v ambulancii všeobecného lekára. Pacient s komorbiditami môže byť liečený v spolupráci so špecialistami. Cieľom všetkých lekárov manažujúcich pacienta s AH je v zmysle ESC/ESH odporúčaní dosahovanie prísnejších cieľových hodnôt TK na zníženie morbidity, mortality, zlepšenie kvality života (5).

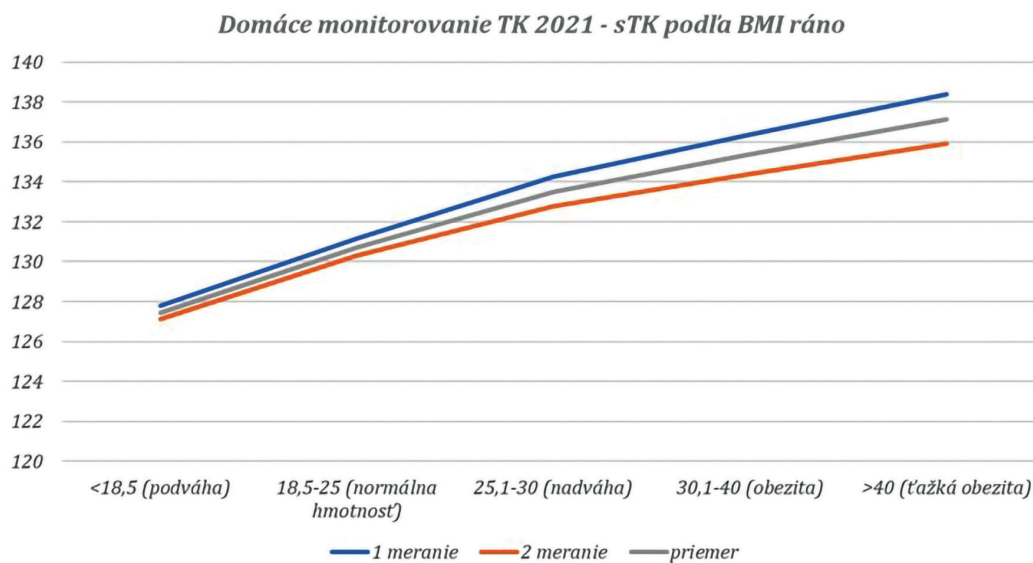
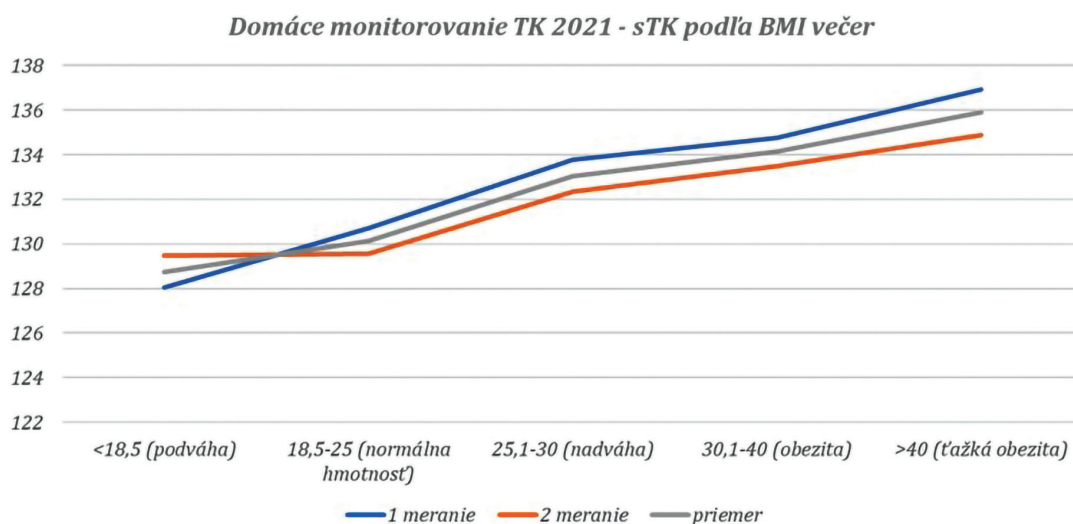
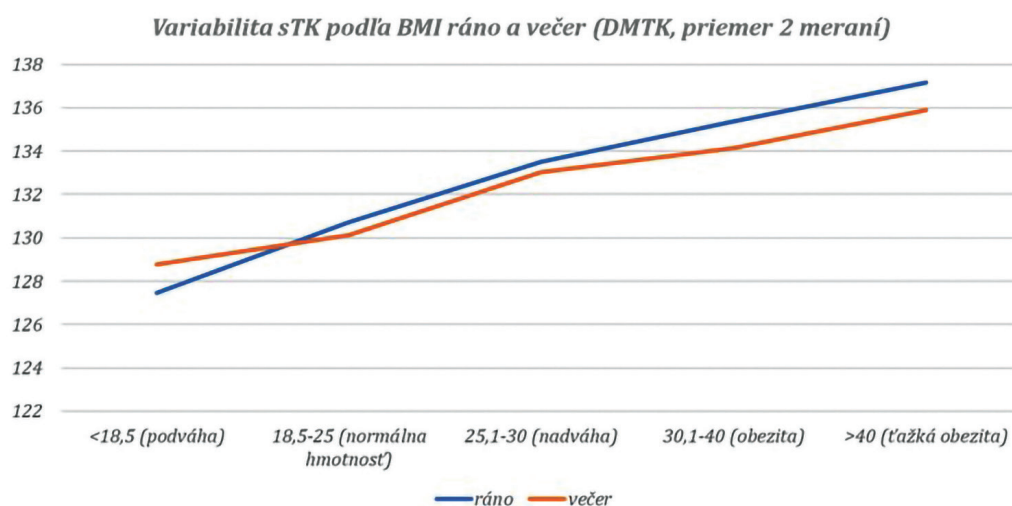
V roku 2019 bol realizovaný projekt skríning artériovej hypertenzie u dospelých osôb pri návšteve všeobecného lekára na Slovensku (6). Opakovaným meraním TK v ambulancii VL zistili prevalenciu AH 34,2 %. V skupine pacientov s AH zistili kontrolu TK u 45,6 % pacientov. Namerané údaje poukázali na naliehavú potrebu zlepšenia kontroly AH na Slovensku.

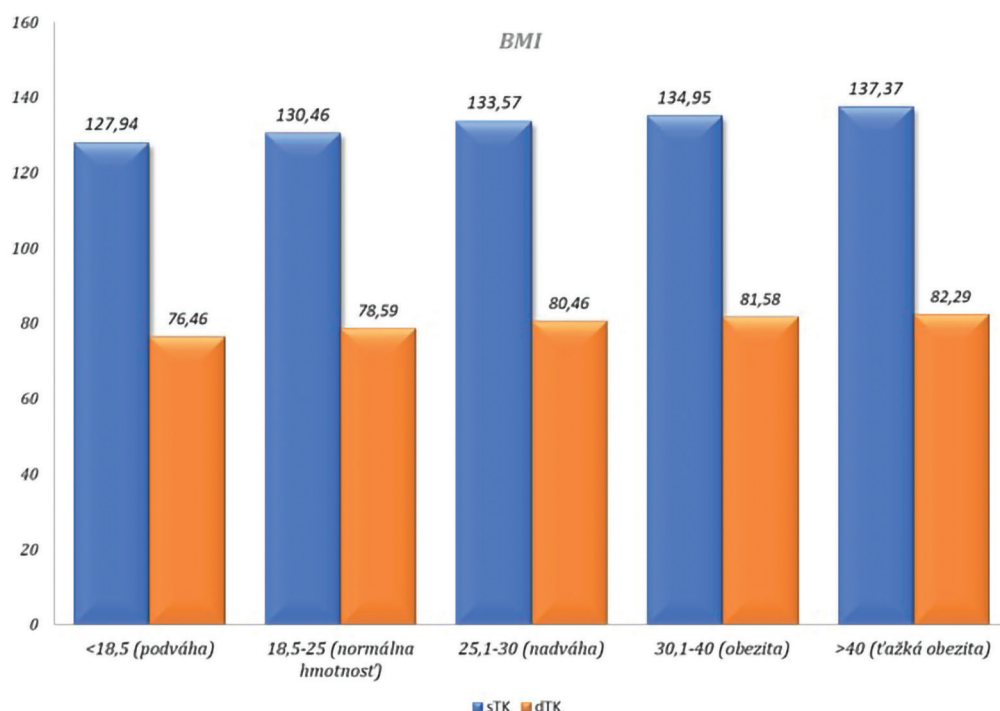
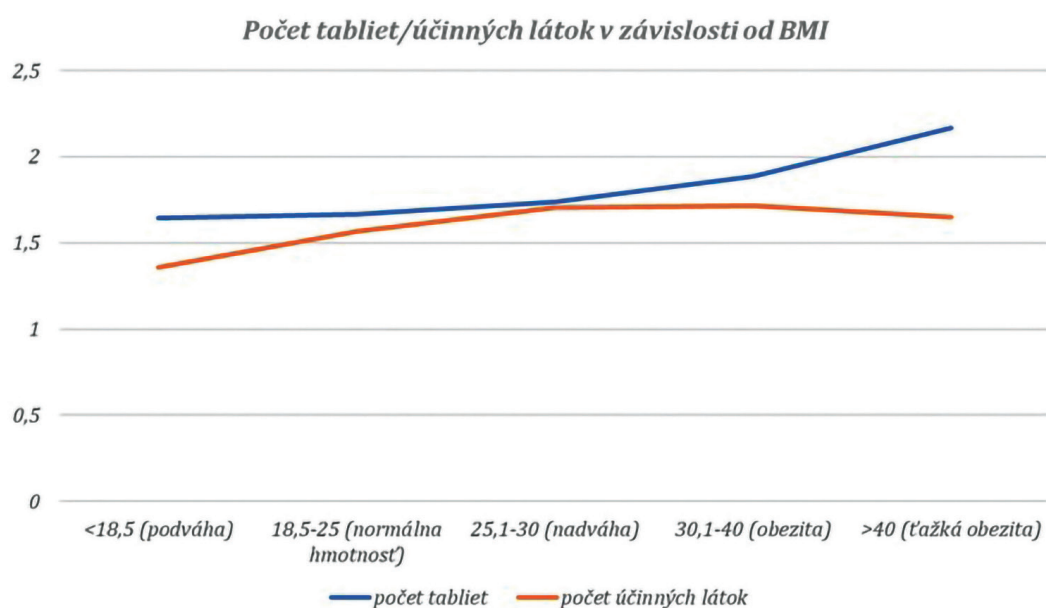
## Faktory na zlepšenie kontroly artériovej hypertenzie

Na zlepšenie kontroly AH je potrebné identifikovať kauzálne faktory vyvolávajúce súčasnú zlú situáciu. Na nedostatočnej kontrole AH sa podieľajú predovšetkým tri hlavné faktory: 1. nízka adherencia pacientov k liečbe, 2. terapeutická inercia lekárov, 3. všeobecné chyby v prístupe zdravotných systémov k chronickým ochoreniam (5). Vystáva otázka, ktorý z troch faktorov nedostatočnej kontroly TK vieme najlepšie ovplyvniť. Účinná a najjednoduchšia cesta ako ovplyvniť a zlepšiť kontrolu AH je dosiahnuť zlepšenie adherencie pacienta. Problém adherencie zo strany pacienta je možné dosiahnuť zlepšením komunikácie medzi lekárom a pacientom. Za posledné dva roky v dôsledku pandémie COVID-19 sa výrazne zredukoval počet návštev pacientov u lekárov. Liečba AH nespočíva iba v predpísaní antihypertenzív, je potrebná aktívna spolupráca medzi lekárom a pacientom. Pacient musí svoje ochorenie akceptovať. Keďže AH nebolí a nepatrí medzi chronické ochorenia, ktoré by sprevádzali limitujúce príznaky, pacient často zmenu

**Obr. 1.** Hypertenzia v roku 2019 a 2021



**Obr. 2.** Aká je miera kontroly TK podľa BMI? – ráno**Obr. 3.** Aká je miera kontroly TK podľa BMI? – večer**Obr. 4.** Aká je miera kontroly TK podľa BMI? – priemer

**Obr. 5.** Aká je miera kontroly TK podľa BMI?**Obr. 6.** Závislosť BMI na počet tablet/účinných látok

v úprave životného štýlu a adherenciu k liečbe nedodržiava. A ak aj liečbu užíva, adherencia nie je 100 %. Nedostatočná adherencia k AH liečbe zvyšuje riziko vzniku závažnej AH a jej komplikácií v podobe srdcového zlyhávania, cievnej mozgovej príhody, ktorým by sa dalo AH liečbou predísť. Nízka adherencia zvyšuje pravdepodobnosť hospitalizácie a predčasného úmrtia, čo sa v konečnom dôsledku prejaví zvýšenými nákladmi na zdravotnú starostlivosť na úrovni systému štátu a osobnými tragédiami a invalidizáciou na úrovni jednotlivca (7). Pozitívne ovplyvnenie adherencie k liečbe prináša jednoznačné benefity pre pacienta s AH a tiež pre zdravotnícky systém. Zlepšenie adherencie k liečbe je

najjednoduchšie docieľiť zjednotením liečebného režimu pacienta, jednoduché využitie kombinovanej AH liečby vo fixnej kombinácii. Ako ukázala metaanalýza 44 štúdií, používanie fixných kombinácií AH liekov vedie k signifikantnému zlepšeniu adherencie, perzistencie na liečbe a tiež klinických výsledkov. Podávanie fixných kombinácií antihypertenzív viedlo k signifikantnému zlepšeniu dosahovania cieľových hodnôt TK, zlepšenie adherencie k liečbe a tiež k redukcii hodnôt TK oproti pacientom užívajúcich voľnú kombináciu antihypertenzív (8). Odpoveďou na otázku, ako zlepšiť adherenciu pacientov k liečbe, je teda komunikácia s pacientom a používanie fixných kombinácií liekov

v manažmente AH. V manažmente pacienta s AH možno u stabilných chronických pacientov využiť aj telemedicínu.

## Výsledky domáceho merania TK v roku 2021 a antihypertenzívna liečba

Po 3 rokoch od uvedenia nových odporúčaní ESC/ESH 2018 pre manažment AH a 2 roky od vzniku iniciatívy Charta 70/2023 máme k dispozícii nové výsledky z prieskumu Domáceho monitorovania tlaku krvi (DMTK) na Slovensku. Projektu DMTK sa zúčastnilo 112 všeobecných lekárov (VL), analyzovali sa údaje od 4 018 pacientov s liečenou AH (9). Analyzovali sa hodnoty TK a pulzu namerané v ambulancii lekára a doma, základné antropometrické parametre, liečba AH. Zber dát bol realizovaný duálne, pomocou elektronických alebo papierových dotazníkov. Vďaka cielej práci na implementácii odporúčaní do praxe sa zaznamenal posun v miere kontroly TK (TK < 140/90 mm Hg) na Slovensku zo 45,6 % v roku 2019 na 66 % v roku 2021.

V roku 2019 boli namerané hodnoty TK  $\leq$  140/90 mm Hg u 45,6 % pacientov, ktorí prišli k svojmu VL, viac ako polovica pacientov mala TK vyšší napriek AH liečbe (85 % z nich uviedlo, že v daný deň liek užíli) (6). V roku 2021 malo 2/3 pacientov hodnotu TK v ambulancii VL < 140/90 mm Hg, 1/3 malo TK > 140/90 mm Hg (9).

## Pacient s arteriálnou hypertenziou a obezitou

Z rizikových faktorov boli vybrané nadváha a obezita. Nadváhu malo v roku 2021 41,7 % pacientov (mužov 52,8 %, žien 41 %), a 33,1 % pacientov bolo obézných (mužov 32,9 %, žien 44,0 %). Ako ukazujú výsledky DMTK z roku 2021, existuje jednoznačná súvislosť medzi kontrolou TK a BMI. Pacienti s vyšším BMI dosahovali pri rannom meraní vyššie hodnoty STK. Pri BMI nad 25 kg/m<sup>2</sup> už hodnoty STK neboli kontrolované v súlade s odporúčaním STK < 130 mm Hg.

Pri večernom meraní TK mali pacienti s vyšším BMI v porovnaní s pacientami s normálnym BMI namerané vyššie hodnoty STK. Pri BMI nad 25 kg/m<sup>2</sup> už hodnoty STK neboli kontrolované v súlade s odporúčaním STK < 130 mm Hg.

U pacientov s vyšším BMI bola zaznamenaná vyššia variabilita nameraných hodnôt TK. S narastajúcim BMI pacienta stúpala ranná hodnota STK, kritickými boli v tejto skupine pacientov najmä ranné hodiny.

Z výsledkov DMTK môžeme ukázať, že s nárastom BMI bol prítomný aj nárast TK. Hodnoty TK boli kontrolované podľa odporúčaní pri podváhe a normálnej hmotnosti, pri nadváhe boli kontrolované iba hodnoty DTK. Čím vyššie BMI mali pacienti, tým bola horšia kontrola ich TK.

Ako bolo uvedené, s narastajúcim počtom užívaných tabliet klesá adherencia pacienta k liečbe. Vo výsledkoch DMTK bol dokumentovaný vzťah medzi BMI a počtom tabliet. S nárastom BMI stúpala počet tabliet, najmä u pacientov s ťažkou obezitou. Pri podváhe (BMI < 18,5) bol počet tabliet 1,64, naopak, pri ťažkej obezite (BMI > 40) bol počet tabliet 2,17. Pri stúpajúcom BMI bol nárast účinných látok, avšak od BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> počet účinných látok stagnoval. Terapeutickou implikáciou zo strany lekára by mohlo byť využívanie preferenčne fixných kombinácií a najmä u pacientov s vyšším BMI dodržiavať odporúčané dávkovanie.

## Diskusia

Porovnaním zozbieraných a publikovaných dát o hodnotách TK v populácii slovenských pacientov s AH vidíme posun v miere kontroly pacientov s AH v roku 2021 oproti roku 2019. Zatiaľ však nemôžeme byť s týmto výsledkom spokojní. Zníženie hodnôt TK pod 140/90 mm Hg je prvým krokom v manažmente pacienta s AH. Následne sa má medikamentóznou liečbou dosiahnuť cieľová hodnota TK podľa veku a pridružených komorbidít (5). Preto vyvstáva nutnosť včasnej ďalšej úpravy AH liečby. Riešenie na dosiahnutie cieľových hodnôt TK je začatie liečby u väčšiny pacientov fixnou kombináciou dvoch liekov. Liečba fixnou kombináciou zlepší rýchlosť dosiahnutia poklesu TK, je účinnejšia a zabezpečí predvídateľnosť kontroly TK (5).

Podľa výsledkov publikovaných dát, najmenej 75 % pacientov potrebuje na dosiahnutie cieľových hodnôt tlaku krvi kombinovanú AH liečbu. Iniciácia liečby kombináciou AH liekov zabezpečí rýchlejšiu kontrolu TK ako monoterapia, je potrebný signifikantne kratší priemerný čas na dosiahnutie kontroly TK. Ako ukazuje štúdia porovnávajúca iniciáciu AH liečby kombináciou vs. monoterapiou, pri kombinovanej AH liečbe bola dosiahnutá rýchlejšia kontrola TK o 18,5 % (9,7 vs. 11,9 mesiacov,  $p = 0,004$ ) (10). Iniciácia liečby kombináciou bola spojená so signifikantnou redukciami rizika KV príhod a mortality o 34 % vs. iniciácia liečby monoterapiou. Pri hodnotení jednotlivých KV príhod osobitne bola potvrdená signifikantná redukcia akútneho IM až o 81 %, signifikantná redukcia hospitalizácií pre SZ až o 46 % a redukcia CMP/TIA o 21 % (10).

Častou otázkou v praxi je, prečo začať liečbu hypertenzie ACE inhibítormi. Liečba AH by mala zahŕňať lieky, ktoré majú nielen preukázaný účinok na redukciiu TK, ale aj na redukciiu kardiovaskulárnych príhod. Ako preukázali viaceré metaanalýzy morbi-mortalitných štúdií, ACE-I na rozdiel od sartanov signifikantne znižujú riziko celkovej mortality, KV mortality a IM (11, 12, 13). Do kombinácie s ACEI je v súlade s 2018 ESC/ESH odporúčaniami odporúčaný blokátor kalciového kanála alebo diuretikum. Aj v podmienkach Slovenskej republiky máme k dispozícii fixné kombinácie uvedených skupín liekov, výhodou je, že sú dostupné v rôznych dávkovacích schémach.

Účinnosť a tolerancia iniciálnej AH liečby je dôležitá pre dlhodobú adherenciu pacienta. Ako ukázala kanadská štúdia, využitie iniciálnej FK perindopril arginínu/amlodipínu viedlo nielen k signifikantnému poklesu hodnôt TK, tiež k dosiahnutiu cieľových hodnôt TK u 70 % pacientov a súčasnej dobrej compliance u 95 % pacientov (14). V recentne publikovanej štúdii po zmene liečby u nekontrolovaných hypertenikov na sartane vo voľnej kombinácii na fixnú kombináciu (perindopril arginín/amlodipín), došlo k dosiahnutiu TK < 140/90 mm Hg v ambulancii lekára u 94 % pacientov a priemerného TK < 135/85 mm Hg pri DMTK u 84 % pacientov (15). Z hľadiska výberu diuretika do kombinovanej AH liečby je indikované na základe odporúčaní International Society of Hypertension a NICE odporúčaní použitie tiazidu podobného diuretika. V našich podmienkach je možné využiť indapamid, ktorý má kvalitnú medicínu dôkazov nielen na efektívnu redukciiu TK, metabolickú neutralitu na rozdiel od HCTZ, ale najmä má dáta na KV protekciu pacientov s AH (16, 17). Metaanalýza morbi-mortalitných štúdií z roku 2019 potvrdila, že liečba založená na indapamide signifikantne znižuje celkovú mortalitu, KV mortalitu, riziko CMP i fatálnej CMP (18).

Inzerce Servier



Jednou z veľkých výziev v manažmente pacientov s AH je dosahovanie cieľových hodnôt TK u pacientov s nadváhou a obezitou. V štúdií EUROASPIRE V malo 37,2 % pacientov (muži 41,6 %, ženy 33,9 %) nadváhu a 43,5 % pacientov (muži 41,7 %, ženy 44,9 %) obezitu. V literatúre opäť nachádzame dáta, že použitie fixných kombinácií antihypertenzív v adekvátnej dávke vedie po 3 mesiacoch liečby k dosiahnutiu cieľových hodnôt TK (< 140/90 mm Hg) u viac ako 70 % pacientov vo všetkých skupinách pacientov: 70,9 % u obéznych pacientov, 78,1 % u pacientov s nadváhou, 81,8 % u pacientov s normálnym BMI (19). Je preto potrebné u pacientov s vyšším BMI zbytočne nepodávať nízke dávky antihypertenzív a neodďalovať navýšenie a zmenu AH liečby.

U takto rizikových pacientov, akými sú pacienti s nadváhou, obezitou a DM, je veľmi dôležité, súčasne však náročnejšie, dosiahnuť kontrolu TK. Preto v takýchto skupinách pacientov nepostačuje liečba AH pomocou dvojkombinácie antihypertenzív. Na efektívnejšie a rýchlejšie zníženie hodnôt TK v súlade s 2018 ESC/ESH odporúčaniami je potrebné pridať včasne v druhom kroku ďalšie antihypertenzívum.

Ako ukazuje publikovaná štúdia, včasná zmena AH liečby na fixnú 3-kombináciu antihypertenzív viedla k účinnej kontrole TK už po mesiaci od zmeny liečby, do troch mesiacov došlo k ďalšej redukcii hodnôt TK (20).

Ak pacient naďalej nedosahuje cieľové hodnoty TK, je indikované v 3. kroku pridanie spironolaktónu. Pridanie betablokátoru sa odporúča zvážiť v akomkoľvek kroku liečby AH, v prípade že je podanie betablokátoru indikované (AH u pacienta so srdcovým zlyhaním, po IM, s fibriláciou predsiení, mladá hypertonička plánujúca graviditu, potreba kontroly SF) (5). Ostatné skupiny antihypertenzív sa majú používať v zriedkavých a špecifických situáciách, ak TK nie je kontrolovaný vyššie uvedenými liečebnými stratégiami. Je potrebné zo strany lekárov pri manažmente pacienta s AH vyhnúť sa terapeutickému inerci – včasnou iniciáciou AH liečby, včasnou

zmenou liečby, ak pacient nedosahuje cieľové hodnoty TK. Na druhej strane, je nutné do terapeutického procesu aktívne zapojiť pacienta, pretože iba aktívny pacient bude plne adherentný nielen k medikamentózne liečbe, ale aj k celkovej zmene životného štýlu.

## Záver

Nedostatočná kontrola TK je globálnym problémom. Optimálna kontrola hodnôt TK je dôležitá nielen na zníženie výskytu hypertenziou navodeného orgánového poškodenia a ďalších komplikácií, tiež na zníženie mortality pacientov s AH.

Na zlepšenie nepriaznivej situácie v morbidite a mortalite na KVO na Slovensku je dôležitá včasná diagnostika artériovej hypertenzie, implementácia liečebných stratégií vychádzajúcich z kvalitnej medicíny dôkazov, efektívna liečba, priaznivo ovplyvňujúca výskyt komplikácií HT vďaka používaniu kombinovanej AH liečby, preferenčne vo fixnej kombinácii v 3 krokoch. Nutná je kontrola ďalších rizikových faktorov: hmotnosť, srdcová frekvencia, LDL cholesterol.

Cieľ Charty 70/2023 ešte nie je splnený. Výzva pre lepšiu kontrolu pacientov s AH a pridruženými ochoreniami pokračuje. Do výzvy sa môžete zapojiť aj vy, tak ako takmer 1 800 slovenských lekárov manažujúcich pacientov s artériovou hypertenziou. <https://www.sks.sk/news/charta-702023>.

Naše poďakovanie patrí všetkým zdravotníckym a nezdravotníckym pracovníkom, ktorí sa zúčastnili na projekte Domáceho monitorovania tlaku krvi u pacientov s artériovou hypertenziou v roku 2021.

## Použité skratky

AH = artériová hypertenzia, ESC = European Society of Cardiology, ESH = European Society of Hypertension, TK = tlak krvi; mm Hg = milimetre ortuťového stĺpca

## LITERATÚRA

- Visseren FL, Mach F, Smulders YM 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), EHJ. 2021; 42 (34): 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484> 2021 CVD Prevention.
- www.statistics.sk
- GBD 2019 Risk Factors Collaborators. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824-835. doi: 10.1177/2047487318825350. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30739508.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Hatala R, Nehaj F, Šidlo R et al. Skríning artériovej hypertenzie u dospelých osôb pri návšteve ambulancie všeobecných lekárov na Slovensku – iniciatíva „Charta 70/2023“. *Cardiology Lett*. 2021;30(3-4):148-158.
- Niccoli G, Montone RA, Ibanez B et al. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2019 Jul 5;125(2):245-258. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315344. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31268854.
- Parati G, Kjeldsen S, Coca A et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):692-705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33390044.
- Šimková A, Výsledky DMTK u pacientov s artériovou hypertenziou v roku 2021, *Medicus News* 3/2021.
- Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013; 61(2):309-18. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.

- Strauss MH, Hall AS. Angiotensin Receptor Blockers Do Not Reduce Risk of Myocardial Infarction, Cardiovascular Death, or Total Mortality: Further Evidence for the ARB-MI Paradox. *Circulation*. 2017;135(22):2088-2090. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026112.
- Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(5):309-21.
- Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *EHJ*. 2012; 33 (16):2088-2097.
- Daskalopoulou S, Vilatte R. Effectiveness and Tolerability of Perindopril 3.5 Mg/amlodipine 2.5 Mg Single Pill Combination in Newly Diagnosed Patients With Hypertension. The Simple National Study Across Canada *Circ* 2020; Suppl 3 (142), A14065.
- Glezer MG. Antihypertensive Effect of Switching to a Fixed Perindopril/Amlodipine Combination in Patients Ineffectively Treated by Free Sartan-Containing Combinations. Results of the AVANGARD Study. *Kardiologia*. 2019;59(10):31-38. doi: 10.18087/kardio.2019. 10. n731. PMID: 31615386.
- Unger T, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
- <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>.
- Chalmers J, Mourad JJ, De Champvallins M et al. Benefit of Indapamide- based treatment on mortality. *Journal of Hypertension* 2019; 37, Issue - p e57 doi: 10.1097/01.hjh.0000570928.33807.a8.
- Glezer MG; FORSAGE Investigators. Antihypertensive Effectiveness of Perindopril Arginine and Indapamide Single-Pill Combination According to Body Mass Index: Findings from the FORSAGE Study. *Cardiol Ther*. 2020;9(1):139-152. doi: 10.1007/s40119-020-00162-x.
- Karpov YA, Gorbunov VM, Logunova NA. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russ J Cardiol*. 2020; 25(10):104-115. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4130>.