

Neaderența la tratamentul antihipertensiv în medicina primară

NONADHERENCE TO ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN PRIMARY MEDICINE

Elena Ardeleanu¹, Daniel Lighezan², Rodica Lighezan³, Alexandra Deleanu⁴, Daniela Gurgus¹, Marinela Popovici⁵, Raul Suciuc¹, Patricia Nicola¹

¹Disciplina Medicina Familiei, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

²Disciplina Semiologie I, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

³Disciplina de Parazitologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

⁴Disciplina de Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

⁵Disciplina de Farmacologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

REZUMAT

Premisele studiului au fost evaluarea prevalenței neaderenței la tratamentul antihipertensiv în asistența medicală primară, analiza factorilor corelați cu neaderența și instituirea unor măsuri de îmbunătățire a complianței la tratament.

Material și metodă. În perioada 2010-2014 au fost evaluați prin chestionare, clinic și paraclinic, 3.145 hipertensivi de la 19 cabinete de medicina familiei din județul Timiș, cu vârsta de peste 18 ani, care au avut cel puțin 2 vizite la medicul de familie în decurs de 12 luni.

Rezultate. După un an de monitorizare s-au depistat 1.102 bolnavi necontrolați la tratament, din care 584 pacienți (52,99%) s-au dovedit a fi neaderenți la terapie. Compararea caracteristicilor pacienților cu HTA neaderentă vs. aderentă nu a arătat diferențe semnificative statistice referitoare la vârstă ($58 \pm 11,8$ vs. $62,4 \pm 12,4$) sau sex. S-a constatat o prevalență ușor crescută a neaderenței la grupurile de vârstă sub 40 de ani și peste 75 de ani. Fumatul a fost prezent la neaderenți în 24,1% vs. 17,2% ($p < 0,05$), tulburările metabolismului lipidic prezente la 40,06% vs. 36% (NS), IMC > 30 kg/m² la 46,23% vs. 34,9% ($p < 0,05$), afectarea de organ țintă în 17,29% vs. 26,72% ($p < 0,05$) și boală cardiovasculară în 16,6% vs. 20,9% ($p < 0,05$). TAS/TAD au fost mai mari la pacienții neaderenți la tratament față de cei cu HTA aderentă (164/92 mmHg vs. 141/79 mmHg). Majoritatea cazurilor, respectiv 74,14% din cei cu HTA neaderentă la tratament au prezentat un risc CV înalt, un risc intermediar a fost prezent la 18,49% și risc mic la 7,36%. Factorii din stilul de viață asociați cu neaderența la tratament au fost: obezitatea la 46,06%, inactivitatea fizică la 45,03%, un consum excesiv de alcool la 42,12% și un aport crescut de sare la 22,6%.

Concluzii. Neaderența crescută s-a asociat cu un nivel socio-economic și educațional precar, respectiv venit redus, cunoștințe limitate asupra bolii și terapiei și cu lipsa de încredere în echipa medicală. Neaderența s-a corelat cu factori din stilul de viață cum sunt: fumatul, sedentarismul, consumul excesiv de alcool și obezitatea, administrarea de multe medicamente și apariția efectelor secundare ale acestora. Prin acțiuni educaționale, echipa medicală de medicină de familie trebuie să promoveze conștientizarea pacienților asupra riscurilor și a complicațiilor ce pot apărea în caz de neaderență.

Cuvinte cheie: neaderență la tratament, factori asociați, hipertensiune

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Elena Ardeleanu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, Disciplina Medicina Familiei, Spl. Tudor Vladimirescu nr. 14, Timișoara

E-mail: ardeleanu.elena@clicknet.ro

ABSTRACT

Background. The aim of the study was to assess the prevalence of nonadherence to antihypertensive treatment, the analysis of factors correlated to nonadherence and to implement measures for a better compliance in primary care.

Material and methods. From 2010 to 2014 we evaluated clinical, by laboratory and questionnaires a number of 3145 hypertensive over 18 years from 19 family medicine offices of Timiș County, who had at least 2 visits during the last year at the general practitioner.

Results. After one year of monitorization, from 1102 uncontrolled hypertensive a number of 584 (52.99%) demonstrated to be nonadherent to treatment. The comparison between the characteristics of nonadherent vs. adherent hypertensive showed no difference regarding age (58 ± 11.8 vs. 62.4 ± 12.4) or gender. We noticed a higher nonadherence in the age groups under 40 and over 75 years. In nonadherents smoking was present in 24.1% vs. 17.2% ($p < 0.05$), dyslipidemia in 40% vs. 36%, a BMI > 30 kg/m² in 46.23% vs. 34.9% ($p < 0.05$), organ damage in 19% vs. 26.72% and cardiovascular disease in 16.6% vs. 20.9% ($p < 0.05$). SBP/DBP was higher in patients non adherent to treatment (164/92 mmHg vs. 141/79 mmHg) ($p < 0.05$). The majority of cases, respectively 74.14% of nonadherent patients had a high cardiovascular risk, an intermediate risk was present in 18.49% and a low risk in 7.36%. Lifestyle factors associated with nonadherence were obesity in 46.06%, physical inactivity in 45.03%, an excessive alcohol consumption in 42.12% and salt consumption in 42.12%.

Conclusions. Nonadherence was associated with a low socioeconomic and educational level and limited information about disease, treatment and low confidence in the medical team. Nonadherence was connected with lifestyle factors as smoking, excessive alcohol consumption, obesity, physical inactivity, administration of a multiple medication and the appearance of secondary effects of the drugs. By educational actions, the medical team of the family medicine office can improve the hypertensive awareness about hypertension and assure prevention of complications.

Keywords: nonadherence to treatment, associated factors, hypertension

INTRODUCERE

Hipertensiunea arterială este cunoscută ca o boală cu prevalență crescută și cu un control terapeutic neadecvat la 2/3 până la 3/4 din cazuri (1,2). Consecința este o morbiditate și mortalitate cardiovasculară crescută prin boală coronariană, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, boală renală cronică și arterială periferică. Pentru a reduce complicațiile HTA este necesar un control adecvat al TA prin metode farmacologice și nefarmacologice (3,4).

Neaderența la tratament este o problemă complexă și multidimensională a îngrijirii sănătății. Cauzele pot ține de pacient, medicație sau echipa

medicală care îngrijește bolnavul. Este necesar să se cunoască mai bine problemele legate de aderența pacientului la tratament, fiindcă acest lucru va permite instituirea unor măsuri care să crească eficiența terapiei antihipertensive. (5)

OBIECTIVE

Obiectivele studiului au fost:

- Evaluarea prevalenței aderenței la tratamentul antihipertensiv în asistența medicală primară.
- Analiza factorilor corelați cu neaderența la terapie.
- Instituirea unor măsuri de îmbunătățire a aderenței la tratament la nivel de cabinet de medicină de familie.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 2010-2014 au fost evaluați clinic și paraclinic, la 19 cabinete de medicina familiei din județul Timiș, 3.145 hipertensivi cu vârsta peste 18 ani, tratați cu terapie antihipertensivă, care au avut cel puțin 2 vizite la medic în decurs de 12 luni. După un an de monitorizare s-au analizat cazurile cu HTA necontrolată, neaderența la tratament și factorii asociați cu aceasta. Medicația antihipertensivă administrată pacienților s-a bazat pe experiența clinică a medicilor de familie și combaterea mecanismelor fiziopatologice implicate în geneza HTA (1).

Prin cursurile COMBAT ale Societății Române de Hipertensiune și cadrele didactice ale Disciplinei de

Medicina Familiei, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, medicii și cadrele medii sanitare au fost instruiți asupra măsurării corecte a TA, completarea chestionarelor privind datele socio-demografice ale pacienților, investigații, recomandări privind schimbarea stilului de viață, doze, combinații de antihipertensive administrate și aderență.

Toți medicii de familie implicați în studiu au fost instruiți să folosească aceeași metodologie de măsurare a TA și de evaluare a pacienților. TA de cabinet s-a calculat ca media citirii a 2-a și a 3-a (prima citire nu a fost luată în considerare), efectuate la cabinet la 2.516 din cazuri (80%) în cursul dimineții și la 629 din cazuri (20%) în cursul după-amiezii. Măsurătorile s-au efectuat cu un sfigmomanometru aneroid calibrat Riester R1 la 2.202 din pacienți (70,01%) sau folosind un tensiometru Omron M3 semiautomat calibrat la 943 din pacienți (29,99%).

HTA a fost definită ca TAS ≥ 140 mmHg și/sau TAD ≥ 90 mmHg și/sau un răspuns pozitiv la întrebarea: „Sunteți în prezent pe terapie care scade TA?”. Controlul TA a fost definit ca TA $< 140 / < 90$ mmHg pe parcursul celor 12 de luni de tratament. Conștientizarea TA s-a apreciat prin răspunsul afirmativ la întrebarea: „Vi s-a comunicat de către un cadru medical că aveți HTA?”. Existența tratamentului HTA s-a apreciat pe răspunsul la întrebarea: „Din cauza tensiunii crescute luați în prezent medicație antihipertensivă?”.

Pacienții au fost chestionați asupra unor factori socio-demografici, a stilului de viață, a patologiei asociate, a relației cu echipa medicală și asupra cunoștințelor privind boala și medicația.

Aderența la tratament a fost evaluată prin datele obținute de la pacient pe baza întrebărilor: „Ați uitat vreodată să vă luați medicamentele?“, „Sunteți câteodată neatent la ora de administrare a medicației?“, „Când v-ați simțit rău, ați eșuat vreodată în a vă lua medicația?“, „Când v-ați simțit bine, v-ați întrerupt vreodată medicația?”. S-a acordat 1 punct pentru un răspuns negativ și 0 puncte pentru un răspuns pozitiv. Pacienții cu răspuns 4 au fost considerați aderenți, iar cei cu cel puțin un răspuns pozitiv la o întrebare au fost considerați neaderenți.

ANALIZA STATISTICĂ

Analiza statistică a fost efectuată folosind software-ul Stata 9.2. Datele au fost prezentate ca procente pentru variabilele calitative și ca medii \pm deviația standard pentru variabilele cantitative. Diferențele între grupuri au fost apreciate prin testul

Pearson χ^2 și testul Student. Variabilele independente cu $p < 0,05$ au fost considerate a avea semnificație statistică.

REZULTATE

După un an de monitorizare și excluderea efectului de „halat alb”, a HTA rezistente și secundare, au rămas 1.102 (35,03%) bolnavi necontrolați cu tratament.

Cauzele de HTA necontrolată au fost: neaderența la tratament la 584 de pacienți (52,99%), doze prea mici de medicamente și combinații inadecvate la 408 pacienți (37,02%), medicamente ce cresc TA la 67 de pacienți (6,07%) și alte cauze la 59 de pacienți (5,35%) (Figura 1).

Am comparat caracteristicile pacienților cu HTA neaderenți la tratament vs. HTA aderenți. Datele sunt prezentate în Tabelul II. În HTA neaderenți la terapie, vârsta medie a pacienților a fost mai mică, dar fără semnificație statistică ($58 \pm 11,8$ vs. $62,4 \pm 12,4$). S-a constatat o prevalență ușor crescută a neaderenței la grupele de vârstă sub 40 de ani și peste 75 de ani. Fumatul a fost prezent la neaderenți în 24,14% vs.

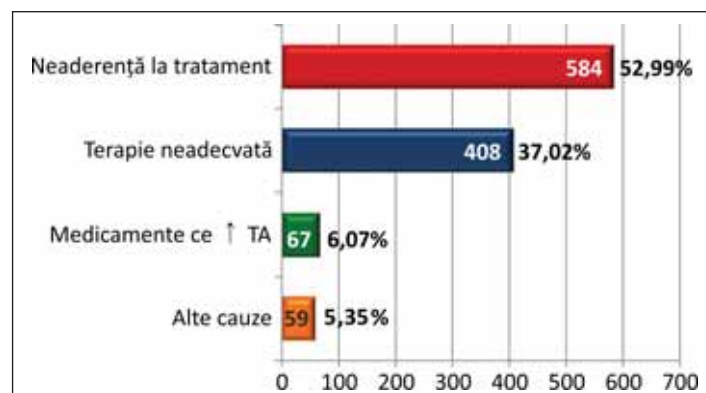


FIGURA 1. Etiologia HTA necontrolate

TABELUL I. Caracteristicile populației hipertensive totale monitorizate 12 luni

Caracteristicile populației hipertensive monitorizate	Număr	Procent
Număr total de hipertensivi monitorizați	3.145	100%
Neaderenți la tratament	584	18,56%
Vârsta (ani)	55,4±14,4	-
Istoric familial de BCV prematură	724	23,02%
Conștientizarea HTA	2.140	68,04%
Sexul masculin	1.542	49,03%
Durata hipertensiunii (ani)	14±8,6	-
Fumat	663	21,08%
Dislipidemie	1.227	39,01%
Obezitate (IMC >30 kg/m ²)	1.353	43,02%
Obezitate viscerală	1.852	58,88%
Sindrom metabolic	1637	52,05%
Diabet zaharat	633	20,12%
Afectare subclinică de organ	818	26,00%
Boală cardiovasculară și renală	596	18,95%

TABELUL II. Caracteristicile pacienților cu HTA aderentă vs. pacienți cu HTA neaderentă

Caracteristici	HTA neaderentă Nr. = 584	HTA aderentă Nr. = 550	p
Vârsta (ani)	58±11,8	62,4±12,4	NS
Sex masculin	300 (51,36%)	270 (49,09%)	NS
Fumat	141 (24,14%)	95 (17,27%)	<0,05
Consum de alcool prezent	246 (42,12%)	110 (20%)	<0,05
Activitate fizică zilnică	263 (45,03%)	138 (25,09%)	<0,05
Alimentație inadecvată	32 (5,47%)	61 (11,09%)	<0,05
Nivel educațional redus	139 (23,8%)	88 (16%)	<0,05
Ocupație – angajat	39 (6,67%)	28 (5,09%)	NS
– pensionar	42 (7,19%)	51 (9,27%)	NS
Venit mediu sub 800 de lei	164 (28,08%)	77 (14%)	<0,05
Dislipidemie	234 (40,06%)	198 (36%)	NS
IMC >30 kg/m ²	270 (46,23%)	192 (34,9%)	<0,05
Obezitate viscerală	358 (61,3%)	231 (42%)	<0,05
Diabet zaharat	188 (32,19%)	154 (28%)	NS
Sindrom metabolic	328 (56,16%)	298 (54,18%)	NS
Durata HTA (ani)	5,1±2,1	12±8,9	<0,05
Afectare de organ țintă	101 (17,29%)	147 (26,72%)	<0,05
Boală cardiovasculară	97 (16,6%)	115 (20,9%)	<0,05
Alte boli cronice prezente	42 (7,19%)	45 (8,18%)	NS

17,27% ($p < 0,05$), tulburările metabolismului lipidic au fost prezente la 40,06% vs. 36%, IMC >30 kg/m² la 46,23% vs. 34,9% ($p < 0,05$), afectarea de organ țintă în 17,29% vs. 26,72% ($p < 0,05$) și boală cardiovasculară în 16,6% vs. 20,9% ($p < 0,05$).

TAS și TAD au fost mai mari la pacienții neaderenți la

tratament față de HTA controlată (Figura 2).

Majoritatea cazurilor cu HTA neaderentă la tratament, 433 (74,14%), au prezentat un risc CV înalt, constând de obicei în 4 sau mai mulți FR, un risc intermediar a fost prezent la 108 cazuri (18,49%) și risc mic la doar 43 de cazuri (7,36%) (Figura 3).

Factorii din stilul de viață asociați cu neaderența la tratament au fost: obezitatea la 269 de cazuri (46,06%), inactivitatea fizică la 263 de cazuri (45,03%), un consum excesiv de alcool la 246 de cazuri (42,12%) și un aport crescut de sare la 132 de cazuri (22,6%) (Figura 4).

MATA a arătat în caz de neaderență comparativ cu HTA aderentă un profil tensional de tip nondipper la 357 de pacienți față de 308 pacienți (61,13% vs. 56%) (Figura 5).

Medicamentele administrate în caz de neaderență au fost: nici un medicament la 88 de cazuri (15,06%), 1 medicament în 142 de cazuri (24,31%), 2 medicamente la 322 de cazuri (55,13%) și peste 3 medicamente la 32 de cazuri (5,47%) (Figura 7). S-a constatat o corelație directă între neaderență și creșterea numărului de medicamente administrate.

Factorii corelați cu încrederea pacientului în echipa medicală, terapia farmacologică și influența acestora asupra aderenței și nonaderenței la tratament reies din Tabelul III.

În ceea ce privește stilul de viață, majoritatea pacienților care și-au menținut obiceiul de a fuma, de a consuma băuturi alcoolice și de a nu practica activități fizice au fost mai neaderenți la tratamentul antihipertensiv. 70% din bolnavii care nu au fost clarificați asupra terapiei și a bolii nu au prezentat aderență la tratament.

DISCUȚII

Deși avem la dispoziție un număr mare de posibilități terapeutice în tratamentul hipertensiunii arteriale, creșterea aderenței la tratament rămâne o mare provocare pentru medicina primară. Datele privind aderența la tratament sunt variabile în diferite studii efectuate, lucru explicat prin diferențele existente referitoare la populația studiată și metodele de evaluare a aderenței la tratament. Cercetarea noastră a demonstrat o prevalență crescută a neaderenței, întâlnită la 52,9% din pacienții necontrolați aflați sub tratament antihipertensiv. Pacienții mai tineri, între 18-40 de ani și cei peste 75 ani au prezentat niveluri ușor mai reduse de aderență în comparație cu grupa de vârstă 41-74 de ani. Acest lucru se poate explica prin faptul că tinerii tratează uneori HTA cu mai puțină atenție, acordând importanță simptomelor doar odată cu agravarea bolii și a apariției complicațiilor (7). Studiul nostru nu a arătat o diferență semnificativă statistic legată de sex privind aderența la tratament. Un venit familial mai mare și apariția complicațiilor cardiovasculare au crescut aderența la tratament. Cei angajați au prezentat o aderență mai scăzută la tratament față de cei neangajați, dar având valori ne semnificative statistic. Alte studii au constatat o aderență mai crescută la tratament, respectiv de 80-91% (8-10).

S-a demonstrat o corelație importantă între neaderență, obezitate și lipsa activității

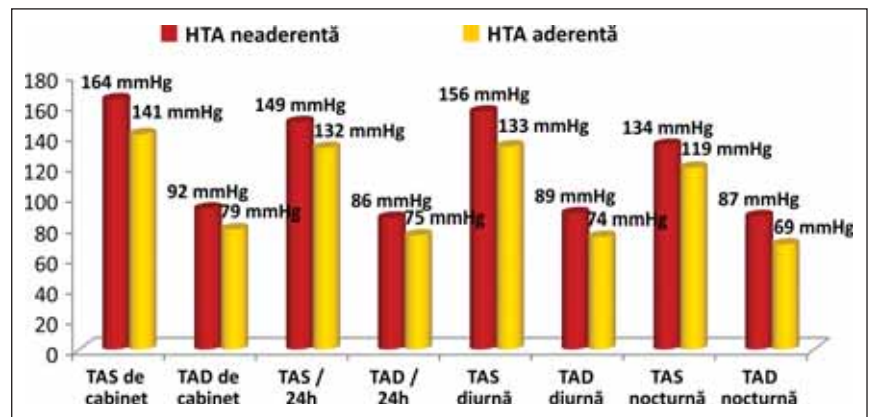


FIGURA 2. Valorile tensionale la loturile de pacienți neaderenți și aderenți la tratament

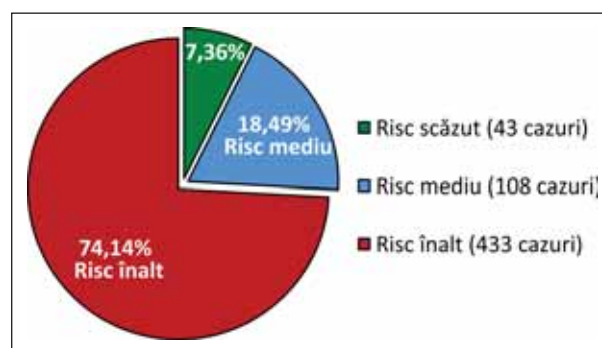


FIGURA 3. Riscul CV la pacienții cu HTA neaderenți la tratament

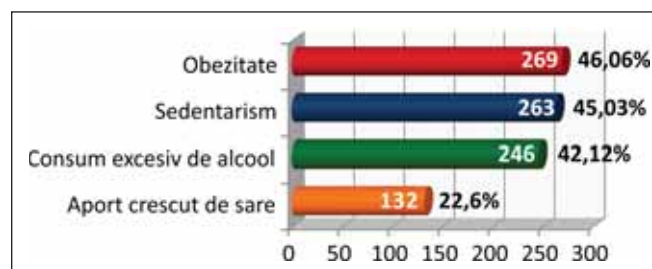


FIGURA 4. Factorii din stilul de viață asociați cu HTA neaderenți la tratament

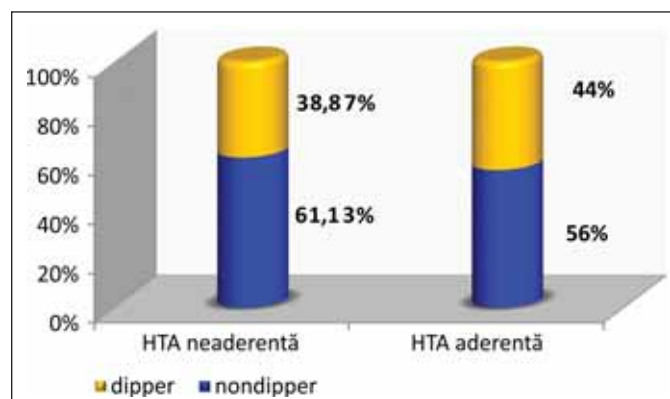


FIGURA 5. Profilul tensional la MATA în HTA neaderenți vs. HTA aderenți la tratament

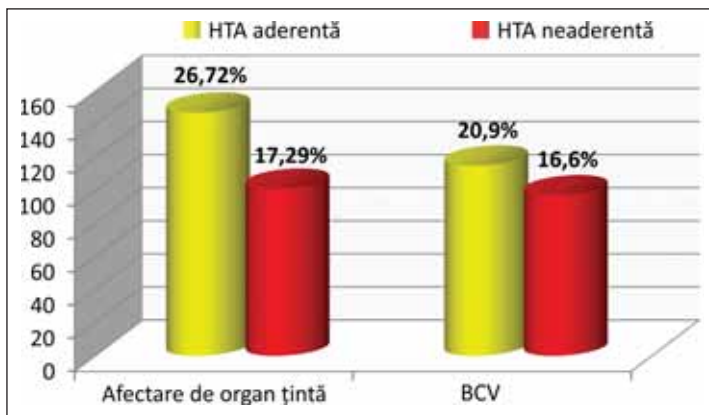


FIGURA 6. Boala cardiovasculară/renală în HTA neaderentă și cea aderentă la tratament

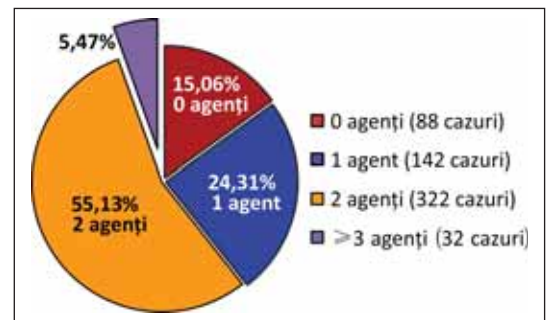


FIGURA 7. Numărul de medicamente administrate în HTA neaderentă la tratament

TABELUL III. Repartiția pacienților în funcție de încrederea în medic și înțelegerea bolii

Caracteristică	Neaderentă Număr / %	Aderentă Număr / %	p
Încrederea în medic – da	351 (60,1%)	138 (25,1%)	p<0,05
Încrederea în medic – nu	233 (39,89%)	412 (74,9%)	p<0,05
Încrederea în echipa medicală – da	320 (54,8%)	303 (55,1%)	p <0,05
Încrederea în echipa medicală – nu	264 (45,2%)	247 (44,9%)	p <0,05
Înțelegerea recomandărilor – da	205 (35,1%)	385 (70%)	NS
Înțelegerea recomandărilor – nu	379 (64,9%)	165 (30%)	p <0,001
Orientare către colaborare cu medic	234 (40,07%)	330 (60%)	p <0,05
Orientare către cadru mediu sanitar	415 (59,93%)	220 (40%)	p <0,05

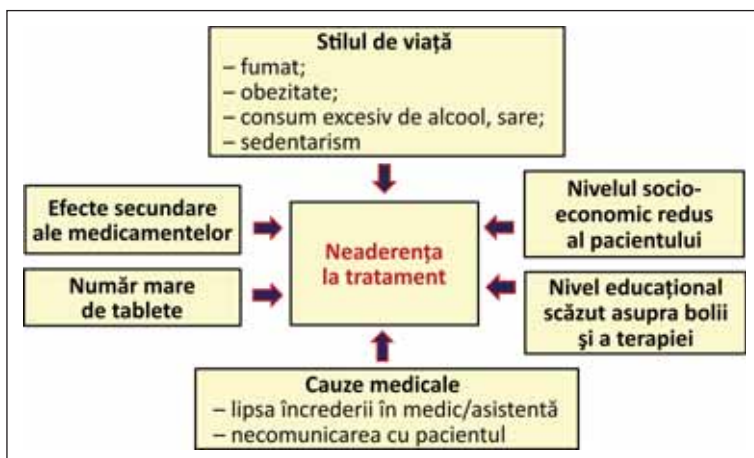


FIGURA 8. Factorii care influențează neaderența la tratament

fizice. Prevalența neaderenței a fost mai mare la cei cu IMC peste 30 kg/m². Alte studii au constatat, de asemenea, asocierea neaderenței cu inactivitatea fizică, obezitatea, consumul de alcool și fumatul. Astfel, schimbarea stilului de viață va contribui

și la reducerea TA, a greutății și a riscului cardiovascular (11).

O cauză de neaderență la terapia administrată a fost neînțelegerea din partea pacientului a recomandărilor echipei medicale, datorate

faptului că informațiile nu au fost transmise într-un limbaj pe înțelesul pacientului sau fiindcă acesta nu a avut cunoștințe despre boală și severitatea complicațiilor. Astfel, sfaturile medicale s-ar putea să nu fie ascultate și respectate cu suficientă seriozitate. Studiile confirmă corelația pozitivă între cunoștințele pacientului despre boală și complianța la recomandările medicale, cel mai greu fiind de urmat un regim alimentar cu cantitate redusă de sare (12). Echipele medicale trebuie să stabilească strategii de educare și consiliere a pacientului hipertensiv, adaptate la nivelul uneori scăzut de înțelegere a informației medicale din partea bolnavului. Neaderența la tratament se poate produce și la cei cu niveluri crescute de înțelegere a bolii și a tratamentului prin lipsă de îndrumare și convingerea că medicația poate fi luată doar în situația în care pacientul se va simți rău (13). Necunoașterea numelui medicamentelor se corelează, de asemenea, cu creșterea neaderenței la tratament.

Neaderența la tratament se întâlnește frecvent, în special la pacienții cu un control suboptim al TA. În studiul lui M. Tomaszewsky (9), evaluarea aportului de medicamente s-a făcut prin dozarea urinară a metaboliților medicamentelor prin spectrometrie. 25% din pacienți au fost parțial (14,9%) sau total (10,1%) neaderenți la tratament. În câteva cercetări nu s-a constatat că aderența scăzută este influențată de grupele de vârstă, comorbidități și numărul de medicamente administrate (6,14). Există studii care arată că aderența a fost influențată în bine prin administrarea de medicamente în combinație fixă.

Deși aderența scăzută la tratament are un rol

important în explicarea lipsei de control a TA, relația între complianță și hipertensiune nu a fost pe deplin stabilită.

Pentru creșterea aderenței la tratament este esențială implicarea tuturor cadrelor medii sanitare, în special a asistentelor, educația pentru sănătate și conștientizarea pacientului hipertensiv asupra bolii, terapii farmacologice și a stilului de viață.

CONCLUZII

Studiul a documentat o prevalență crescută a neaderenței la tratament, de 52,9% din cazurile de HTA necontrolată. Neaderența crescută s-a constatat în caz de nivel socio-economic și educațional precar, respectiv venit redus, cunoștințe

limitate asupra bolii și terapiei și în caz de lipsă de încredere în echipa medicală. Neaderența s-a asociat cu factori din stilul de viață cum sunt: fumatul, sedentarismul, consumul excesiv de alcool și obezitatea. Aderența scăzută la tratament s-a mai corelat cu grupele de vârstă 18-40 de ani și peste 75 de ani, administrarea de numeroase medicamente și efectele secundare ale acestora. Prin acțiuni educaționale, echipa medicală de medicină de familie poate să promoveze conștientizarea pacienților asupra bolii, a riscurilor și a complicațiilor ce pot apărea în caz de neaderență la tratament, asigurând astfel schimbarea stilului de viață a hipertensivului și o mai bună complianță la tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 2013; 31:1281-1357
2. Dorobanțu M., Darabonț R., Ghiorghe S. et al. Profile of the Romanian Hypertensive Patient. Data from SEPHAR II Study. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 2012; 50:4,285-296
3. Dorobanțu M., Darabonț R., Ghiorghe S. et al. Hypertension prevalence and control in Romania at a seven-year interval. Comparison of SEPHAR I and II surveys. *Journal of Hypertension*, 2014; 32(1), 39-47. doi: 10.1097/01.hjh.0000434937.62412.24
4. E. Ardeleanu et al. Management of Resistant Hypertension in Primary Care. *Journal of Hypertension*, 2014; 32, e-Supplement 1. e492. PP.29.34
5. Schroeder K., Fahey T., Hay A.D., et al Relationship between medication adherence and blood pressure in primary care: prospective study. *Journal of Human Hypertension*, 2006; 20, 625-627. doi:10.1038/sj.jhh.1002011
6. Inkster M.E., Donnan P.T., MacDonald T.M. et al. Adherence to antihypertensive medication and association with patient and practice factors. *Journal of Human Hypertension*, 2006; 20, 295-297. doi:10.1038/sj.jhh.1001981
7. Chobanian A.V. Impact of Nonadherence to Antihypertensive Therapy. *Circulation*, 2009; 120:1558-1560; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906164
8. Caro J.J., Salas M., Speckman J.L. et al. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999; 160:31-7
9. Tomaszewski M., White C., Patele P. et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*, 2014;100:855-861. doi:10.1136/heartjnl-2013-305063
10. Ardeleanu E. et al. Resistant Hypertension in Primary Care. Cercetări experimentale medico-chirurgicale, 2013; 1, p. 56
11. Bramlage P., Pittrow D., Wittchen H.U. et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *J Am Hypertens*, 2004; 17:904-10
12. Vermeire E., Hearnshaw H., Van Royen P. et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2001; 26, 331-342
13. Hill M.N., Miller N.H. Compliance enhancement: a call for multidisciplinary team approaches. *Circulation*, 1996; 93:4-6
14. Hugtenburg J.G., Timmers L., Elders P.J.M. et al. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Preference and Adherence*, 2013; 7, 675-682