

*Αρτηριακή σκληρία, γνωστική δυσλειτουργία και συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή

**Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης
Δ. Σταγκίκας
Κ. Παππάς
Χ. Γεωργίου**

**Π. Γκαρτζονίκα
Α. Μύαρν
Ο. Μπαλάφα**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίπτωση της υπέρτασης και οι καρδιαγγειακές επιπλοκές της αυξάνονται σε όλο τον κόσμο. Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης παραμένει μη ικανοποιητικός στις περισσότερες χώρες του κόσμου. Η ιατρική αδράνεια και η κακή συμμόρφωση στην αγωγή είναι ανάμεσα στους παράγοντες που μπορούν να εξηγήσουν γιατί ο ρυθμός ελέγχου της αρτηριακής πίεσης παραμένει χαμηλός.

Η καθιέρωση μιας μεθόδου μέτρησης του βαθμού συμμόρφωσης στην εκάστοτε φαρμακευτική αγωγή θεωρείται πλέον απαραίτητη προϋπόθεση. Τα πολύπλοκα σχήματα θεραπευτικής αγωγής, η ανεπαρκής ανεκτικότητα και οι συχνές αντικαταστάσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων είναι οι συχνότερες αιτίες κακής συμμόρφωσης. Η χρήση σταθερών συνδυασμών αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ένα σκεύασμα οδηγεί σε βελτίωση της συμμόρφωσης.

Η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας που προκαλείται από την υπέρταση συσχετίζεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων. Επιπρόσθετα η υπέρταση μπορεί να δημιουργήσει διαταραχές της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου με αποτέλεσμα την εγκατάσταση γνωστικής δυσλειτουργίας. Τέλος, η γνωστική δυσλειτουργία που αφορά τη μνήμη οδηγεί σε μειωμένη προσήλωση στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής. Στο άρθρο αυτό γίνεται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση της σχέσης της αρτηριακής σκληρίας, της γνωστικής λειτουργίας και της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή σε άτομα με υπέρταση.

Λέξεις-κλειδιά: Υπέρταση, Αρτηριακή Σκληρία, Γνωστική Δυσλειτουργία, Συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση είναι η κύρια αιτία της καρδιαγγειακής νόσου και του πρόωγου θανάτου σε όλο τον κόσμο. Υπολογίζεται ότι το 2010 περισσότερα από 1,39 δισεκατομμύρια άτομα έπασχαν από υπέρταση¹. Τα αυξημένα επίπεδα της ΑΠ σε συνδυασμό με την ευπάθεια των ατόμων στις επιβλαβείς συνέπειές της έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποκλινικών και ενίοτε κλινικών καρδιαγγειακών παθήσεων.

Η επίπτωσή της και ιδιαίτερα οι καρδιαγγειακές επιπλοκές της αυξάνονται σε όλο τον κόσμο και ιδιαίτερα στις χώρες με χαμηλό εισόδημα. Πράγματι, η ενημέρωση, η θεραπεία και ο έλεγχος της υπέρτασης αποτελούν ιδιαίτερη πρόκληση για τις μεσαίες και χαμηλού εισοδήματος χώρες². Έχει υπολογισθεί ότι 10 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο από αιτίες που σχετίζονται με την υπέρταση, τον ισχυρότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύ-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα • Τηλ.: 2651099653

• Fax: 2651085035 • Email: rigaska@gmail.com

νου για καρδιαγγειακές παθήσεις παγκοσμίως.

Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης παραμένει μη ικανοποιητικός στις περισσότερες χώρες του κόσμου. Στην καλύτερη περίπτωση ένα ποσοστό 60% των υπερτασικών ασθενών που λαμβάνουν αγωγή αγγίζει τους συνιστώμενους θεραπευτικούς στόχους. Είναι αξιοσημείωτο ωστόσο ότι στις χώρες της Βορείου Αμερικής ο έλεγχος έχει βελτιωθεί σημαντικά. Πράγματι, στις ΗΠΑ η ρύθμιση της υπέρτασης κατά τη διάρκεια των ετών 2007-2014 άγγιξε το 29,6% των ενηλίκων. Ιδιαίτερα σημαντικές βελτιώσεις εμφανίζονται σε αυτήν την περίοδο των ετών 2007-2014 σε σύγκριση με την περίοδο 1999-2006 στην ενημέρωση (αύξηση από 73,8% στο 84,6%), στη θεραπεία (αύξηση από 61,3% στο 77,2%) και στον έλεγχο της ΑΠ (αύξηση από 28,5% στο 48,3%)³.

Αίτια μη ρύθμισης των ασθενών με υπέρταση

Είναι αρκετοί οι παράγοντες που μπορούν να εξηγήσουν γιατί ο ρυθμός ελέγχου της αρτηριακής πίεσης παραμένει χαμηλός. Μεταξύ αυτών, μπορεί κανείς να αναφέρει την ιατρική αδράνεια και την κακή συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή. Πολλαπλές άλλες αιτίες, όπως η φτώχεια, οι συν-νοσηρότητες και οι συχνές αλλαγές των αντιυπερτασικών φαρμάκων, συσχετίζονται επίσης με χαμηλότερη αναλογία των ημερών που καλύπτονται με αντιυπερτασική αγωγή⁴.

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Στον τομέα της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης και ειδικότερα σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις, η μη συμμόρφωση του ασθενή στη φαρμακευτική αγωγή παραμένει ένα από τα μείζονα προβλήματα που επηρεάζει αρνητικά το τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα, οδηγεί στην αύξηση της νοσηρότητας λόγω των επιπλοκών αλλά και ταυτόχρονα στην επιπρόσθετη οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) η συμμόρφωση του ασθενή στη φαρμακευτική αγωγή ορίζεται ως ο βαθμός στον οποίο η συμπεριφορά ενός ατόμου που λαμβάνει αγωγή ανταποκρίνεται στις ιατρικές οδηγίες ενός φροντιστή υγείας⁵. Αναφέρεται ενδεικτικά από τον ΠΟΥ ότι στις αναπτυγμένες χώρες, η μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή αφορά άτομα σε ποσοστό υψηλότερο από το 50%, το οποίο πιθανότατα είναι ακόμα υψηλότερο στις αναπτυσσόμενες χώ-

ρες⁵. Στις ΗΠΑ το επιπλέον κόστος που συνεπάγεται η μη συμμόρφωση στην αγωγή έχει εκτιμηθεί ότι ανέρχεται στα 100 δις δολάρια ετησίως⁶.

ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ο έλεγχος της συμμόρφωσης στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής είναι μια πολύπλευρη διαδικασία, ενώ οι παρεμβάσεις για τη διατήρησή της απαιτούν μια προσέγγιση που στοχεύει στην ιδιοσυγκρασία του κάθε ασθενή⁷. Ένα από τα κύρια προβλήματα είναι η έλλειψη επιμονής, που οδηγεί στην κακή καθημερινή εφαρμογή της προβλεπόμενης θεραπευτικής αγωγής.

Για να αξιολογήσουμε τη συμμόρφωση στη λήψη των φαρμάκων, η καθιέρωση μιας μεθόδου μέτρησης του βαθμού συμμόρφωσης στην εκάστοτε φαρμακευτική αγωγή θεωρείται πλέον απαραίτητη προϋπόθεση. Ωστόσο, στην κλινική πράξη αρκετά είναι τα μεθοδολογικά ζητήματα που προκύπτουν με την εκτίμηση της συμμόρφωσης στη λήψη φαρμάκων⁸ (Πίνακας 1).

Λόγω της πολυπλοκότητας του προβλήματος, ενώ έχουν αναφερθεί αρκετές μέθοδοι στη βιβλιογραφία^{5,9}, δυστυχώς δεν υπάρχει μια μέθοδος ευρέως αποδεκτή (gold standard). Πολύ λίγοι τρόποι είναι ακριβείς και οι πιο ακριβείς μέθοδοι είναι είτε δύσκολο να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη είτε πολύ ακριβές και επομένως δεν είναι διαθέσιμες πέρα από ελάχιστα κέντρα αναφοράς¹⁰. Η πιο αποδεκτή μέθοδος είναι η ηλεκτρονική παρακολούθηση, η οποία είναι σπάνια διαθέσιμη στην κλινική πράξη¹¹.

Ο έλεγχος λήψης της αντιυπερτασικής αγωγής μέσω της ανάλυσης των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα είναι μια εφικτή επιλογή που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αξιολογήσει τα ποσοστά της ψευδοανθεκτικής υπέρτασης¹². Σε μια τέτοια μελέτη φάνηκε ότι η μη συμμόρφωση ήταν πολύ συχνή σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Επιπρόσθετα, σε αυτήν τη μελέτη τα αποτελέσματα της αξιολόγησης συσχετίζονταν και με τις μεταβολές στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης¹³.

Από τις διαθέσιμες μεθόδους για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης τα ερωτηματολόγια που αξιολογούν συμπεριφορές οι οποίες σχετίζονται με τις ιατρικές οδηγίες θεωρούνται ότι προβλέπουν σε μεγαλύτερο βαθμό τη συμμόρφωση του ασθενή¹⁴. Οι πιο συνήθεις μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση του βαθμού συμμόρφωσης είναι οι βαθμολογικές κλίμακες αυτο-αξιολόγησης.

Πίνακας 1. Τρόποι εκτίμησης της μη συμμόρφωσης

Κλινική εκτίμηση & Ερωτηματολόγια	Υπερεκτιμούν τη συμμόρφωση. Αντιμετωπίζονται με προκατάληψη από τους ασθενείς
Μέτρηση των χορηγούμενων χαπιών	Υπερεκτιμά τη συμμόρφωση. Στην πραγματικότητα η κατάποση των χαπιών δεν μπορεί να εξακριβωθεί
Έλεγχος της συνταγογράφησης Υπολογισμός της «αναλογίας κατοχής φαρμάκων» (ΑΚΦ) ΑΚΦ: Άθροισμα των χαπιών που προμηθεύουμε σε μια χρονική περίοδο-ημέρες διαιρούμενη με τον αριθμό των ημερών της περιόδου	Υπερεκτιμούν τη συμμόρφωση. Στην πραγματικότητα η κατάποση των χαπιών δεν μπορεί να εξακριβωθεί
Υπολογισμός της «αναλογίας των καλυμμένων ημερών» (ΑΚΗ) ΑΚΗ: Άθροισμα των χαπιών στις ημέρες που πράγματι χορηγήθηκε αγωγή σε μια χρονική περίοδο-ημέρες διαιρούμενη με τον αριθμό των ημερών της περιόδου	
Ηλεκτρονική παρακολούθηση της συνταγογράφησης Καταγράφει κάθε φορά που ανοίγει το καπάκι του φαρμάκου	Υπερεκτιμά τη συμμόρφωση. Στην πραγματικότητα η κατάποση των χαπιών δεν μπορεί να εξακριβωθεί
Υποχρεωτική παρουσία την ώρα λήψης της αγωγής	Δεν είναι προσέγγιση που μπορεί να εφαρμοσθεί σε εξωτερικούς ασθενείς
Μέτρηση βιοδεικτών στον ορό & στα ούρα	Με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα αλλά μη εφαρμόσιμη στην κλινική πράξη
Ανίχνευση του φαρμάκου στα ούρα με φασματομετρία μάζας (HPLC-MS/MS ή LC-MS/MS)	Με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα αλλά μη εφαρμόσιμη στην κλινική πράξη

Στην πλειονότητά τους είναι εύχρηστες, χωρίς κόστος και αποτελεσματικές¹⁵. Το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο ερωτηματολόγιο είναι το MMAS (Morisky Medication Adherence Scale), που δημιουργήθηκε για να εκτιμήσει τη συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή και το οποίο στην πρόσφατη έκδοσή του συμπεριλαμβάνει 8 ερωτήματα (MMAS-8) προσδίδοντας έτσι μεγαλύτερη αξιοπιστία⁶. Το ερωτηματολόγιο είναι διατυπωμένο με τρόπο ώστε να αποφεύγει την προτίμηση για μια θετική απάντηση. Κάθε ερώτημα εστιάζει σε συγκεκριμένη συμπεριφορά που σχετίζεται με τη λήψη των φαρμάκων κι όχι σε παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση. Η χρήση της κλίμακας MMAS-8 έχει αξιολογηθεί σε αρκετές χώρες και σε αρκετές ομάδες ασθενών. Έχει αναγνωρισθεί ως μια έγκυρη και αξιόπιστη κλίμακα για τη μέτρηση της συμμόρφωσης σε ασθενείς που πάσχουν από υπέρταση, διαβήτη, οστεοπόρωση, επιληψία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, και σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη¹⁵⁻²¹.

Οι μελέτες για τη συμμόρφωση που βασίστηκαν σε δεδομένα αυτοπροσδιορισμού (self-reporting

measures) συχνά εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης σε σύγκριση με τις μελέτες που χρησιμοποιούν πιο αντικειμενικές μεθόδους, όπως την γρήγη χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας σε μετρήσεις συγκεκριμένου χρόνου για την άμεση παρακολούθηση της θεραπείας²². Η συμμόρφωση είναι σημαντικά χαμηλότερη στους νεότερους, έναντι των ηλικιωμένων ασθενών (24,5% vs 34,0%, $p = 0,001$)²³. Αντίθετα, η συμμόρφωση είναι σημαντικά καλύτερη στις γυναίκες, στα άτομα με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, στους ανέργους, στους ασθενείς με συννοσηρότητες, στα άτομα με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης και σε εκείνα που επισκέπτονταν τακτικά τους θεράποντες γιατρούς τους²⁴.

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ & ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ

Η έλλειψη συμμόρφωσης στη λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων οδηγεί σε μειωμένο έλεγχο της ΑΠ (1,26, 95% 1,16-1,37)²⁵. Είναι ένας σημαντικός παράγοντας που θέτει τους ασθενείς με υπέρταση σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού²⁶ και εγκεφαλικού επεισοδίου²⁷. Μια καλύτερη συμμόρφωση στη λήψη της αντιυπερτασικής αγωγής μειώνει ση-

μαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο²⁸, τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας²⁹ και τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου³⁰. Η υψηλή συμμόρφωση σε σύγκριση με μια μειωμένη συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή σχετίζεται με 38% μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων³¹. Σε μια μεγάλη συστηματική μετα-ανάλυση 44 προοπτικών μελετών φάνηκε ότι το 9% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μπορεί να αποδοθεί στην κακή συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή³².

Τα ποσοστά διακοπής της αντιυπερτασικής αγωγής είναι πιθανόν να είναι υψηλότερα κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης, αλλά στη συνέχεια παραμένουν σταθερά για μεγάλο χρονικό διάστημα^{33,34}. Παρόλο που η διακοπή της αντιυπερτασικής αγωγής είναι συνηθισμένη, στο 50% των ασθενών είναι πιθανό να επαναληφθεί η θεραπεία εντός του έτους^{35,36}. Ύστερα από 6 μήνες θεραπείας τουλάχιστον το 30% των ασθενών θα έχει διακόψει την αγωγή, ενώ περίπου το 50% θα την έχει διακόψει στο πρώτο έτος³⁷. Ακόμη και σε καθημερινή βάση το 10% των ασθενών ξεχνάει να πάρει τα φάρμακά του³⁷.

Ελλείπει νέων φαρμάκων για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, η συμμόρφωση στην αγωγή αναδεικνύεται ως ένα σημαντικό ζήτημα στη διαχείριση των υπερτασικών ασθενών. Η χρήση γενοσήμων φαρμάκων δεν φαίνεται να βελτιώνει τη συμμόρφωση συγκριτικά με τα πρωτότυπα επώνυμα φάρμακα, παρόλο που οι ασθενείς δεν επωμίζονται υψηλότερα έξοδα για την αγορά πρωτότυπων φαρμάκων.

Μεταξύ των αντιυπερτασικών φαρμάκων, φαίνεται πως υπάρχουν διαφορές στη συμμόρφωση των ασθενών. Φαίνεται ότι η αρχική θεραπεία με νεότερες κατηγορίες φαρμάκων, όπως οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, ευνοούν τη συμμόρφωση στη θεραπεία³⁸. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η χρήση των αναστολέων των υποδοχέων αγγιιοτενσίνης συσχετίζεται με τα υψηλότερα επίπεδα συμμόρφωσης³⁹.

Στα άτομα που χορηγείται ένας β-αποκλειστής η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού έχει αποδειχτεί ότι είναι καλός παράγοντας για την πρόβλεψη της μη συμμόρφωσης στη θεραπεία, και μπορεί να γίνει ένα εύκολο και αποτελεσματικό μέτρο για τον προσδιορισμό των ασθενών στη μη συμμόρφωση στην αγωγή⁴⁰.

Σταθεροί συνδυασμοί αντιυπερτασικών σκευασμάτων

Τα πολύπλοκα σχήματα θεραπευτικής αγωγής, η ανεπαρκής ανεκτικότητα και οι συχνές αντικαταστάσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων είναι οι συχνότερες αιτίες της κακής συμμόρφωσης, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε ανεπαρκή έλεγχο της ΑΠ, μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και σε ένα υψηλότερο κόστος στην υγεία παγκοσμίως.

Η χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων σε σταθερό συνδυασμό οδηγεί σε περαιτέρω βελτίωση της συμμόρφωσης. Πράγματι, η συμμόρφωση βελτιώνεται κατά 30% με τη χρήση σταθερού συνδυασμού σε σύγκριση με τη χρήση μονοθεραπείας³¹. Η εκτίμηση της συμμόρφωσης με τη χρήση δεδομένων από την ηλεκτρονική καταχώριση στα φαρμακεία έδειξε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με πολλά σκευάσματα είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να μη συμμορφώνονται στο πλήρες σχήμα της αγωγής τους σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με ένα μόνο σκεύασμα⁴¹. Σε μελέτη παρατήρησης κοόρτης που περιλάμβανε ένα πληθυσμιακό δείγμα 137.277 ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών, τα υψηλά ποσοστά φαρμακευτικής συμμόρφωσης συσχετίστηκαν με το χαμηλότερο ιατρικό κόστος. Επιπρόσθετα, η χρήση σταθερών συνδυασμών μείωσε κατά πολύ τα ποσοστά νοσηλείας στο νοσοκομείο⁴². Η χρήση σταθερών συνδυασμών χαμηλών δόσεων ευνοεί τη συμμόρφωση, λόγω των μικρότερων παρενεργειών, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία πλήρους δόσης. Επιπρόσθετα, οι στόχοι της ΑΠ μπορεί να επιτευχθούν νωρίτερα από ό,τι με τη μονοθεραπεία⁴³. Για όλες τις κατηγορίες αντιυπερτασικών σκευασμάτων η προσθήκη ενός αντιυπερτασικού σκευάσματος διαφορετικής κατηγορίας επιφέρει μια επιπρόσθετη μείωση της συστολικής ΑΠ κατά 20% σε σύγκριση με τον διπλασιασμό της δοσολογίας της μονοθεραπείας⁴³. Ο συνδυασμός σταθερής δόσης ραμπριλίνης και αμιλοδιπίνης, σε σύγκριση με τη ραμπριλίλη, έδειξε ότι ο κίνδυνος διακοπής ήταν υψηλότερος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραμπριλίλη σε σύγκριση με τον συνδυασμό (HR = 2,11 [95% CI: 2,05-2,17], p < 0,001)⁴⁴. Παρομοίως, ο σταθερός συνδυασμός περινδοπριλίνης / αμιλοδιπίνης χαρακτηρίστηκε από υψηλή συμμόρφωση και αποτελεσματικότητα, ανεξάρτητα από την οποιαδήποτε προηγούμενη θεραπεία⁴⁵.

ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ

Εστιάζοντας στον ασθενή

Η εκπαίδευση και η ενημέρωση του ασθενή έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει κατά πολύ τον έλεγχο της ΑΠ⁴⁶. Οι ασθενείς, όταν κατανοούν πλήρως ότι η λήψη των φαρμάκων θα τους βοηθήσει να διαχειριστούν τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές της πάθησής τους, αρχίζουν να λαμβάνουν την αγωγή τους σύμφωνα με τις οδηγίες. Υποστηρίζεται ότι τα οφέλη από την αυξημένη συμμόρφωση προκαλούνται κατά κύριο λόγο από το ίδιο το φαρμακευτικό σκεύασμα και όχι από την παράλληλη υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής που συχνά συνοδεύει τη συμμόρφωση³¹. Ωστόσο, η υιοθέτηση ενός υγιεινότερου πρότυπου διατροφής, μαζί με μια καλύτερη αυτο-αξιολόγηση (self-efficacy) και έναν

πιο ικανοποιητικό ύπνο (περισσότερο από έξι ώρες το βράδυ) είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τη συμμόρφωση στα άτομα με υπέρταση⁴⁷ (Πίνακας 2). Επιπρόσθετα, η υιοθέτηση ενός υγιεινότερου τρόπου ζωής, όπως η μεσογειακή δίαιτα, βελτιώνει και τη γνωστική ανεπάρκεια⁴⁸ που επηρεάζει πιθανά τη συμμόρφωση στη θεραπεία.

Η λήψη πολλαπλών σκευασμάτων (odds ratio [OR], 1,62, 95% CI 1,43-1,83), οι συνυπάρχουσες νοσηρότητες, όπως η δυσλιπιδαιμία (OR 1,52, 95% CI 1,24-1,87), ο σακχαρώδης διαβήτης (OR 1,40, 95% CI 1,15-1,71), η παχυσαρκία (OR 1,50, 95% CI 1,26-1,78), αλλά και ο συνδυασμός αντιυπερτασικών σκευασμάτων σε ένα χάπι (OR 1,29, 95% CI 1,15-1,45), συσχετίζονται με αυξημένη συμμόρφωση ($p < 0,001$) στη λήψη της αντιυπερτασικής αγωγής³¹.

Πίνακας 2. Τρόποι αντιμετώπισης της μη συμμόρφωσης

Συστάσεις προς τους ιατρούς

Εκπαιδέψτε και ενημερώστε τον ασθενή και τους οικείους του για την πάθησή του

Δώστε πληροφορίες σε απλή γλώσσα
Ενημερώστε για τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές της πάθησης
Ενημερώστε για τους στόχους της θεραπείας

Διατηρήστε επαφή με τον άρρωστο

Επικοινωνείτε σε τακτικά ραντεβού
Ενημερώστε ότι μπορεί η αγωγή να είναι ακριβή ή/και να εμφανιστούν παρενέργειες
Συμβουλευίστε τον ασθενή να παρακολουθεί τα επίπεδα της ΑΠ στο σπίτι
Χρησιμοποιήστε μια τεχνολογία αποδεκτή από τον ασθενή
κουτιά οργάνωσης φαρμάκων, τηλεφωνικά μηνύματα, ηλεκτρονικά μηνύματα

Διατηρήστε την αγωγή φτηνή και απλή

Μειώστε τη συμμετοχή του ασθενή στη συνταγή
Χρησιμοποιήστε γενόσημα φάρμακα
Προσαρμόστε τον χρόνο λήψης της φαρμακευτικής αγωγής στην καθημερινή ρουτίνα

Συνταγογραφήστε με βάση τους κανόνες

Χορηγήστε τη μικρότερη αποτελεσματική δοσολογία
Προσθέστε ένα φάρμακο κάθε φορά
Χρησιμοποιήστε μακράς διάρκειας φαρμακευτικά σκεύασματα

Καταπολεμήστε την ιατρική αδράνεια

Ενδιαφερόμαστε για την εκπαίδευση και την ενημέρωσή σας για τους στόχους της θεραπευτικής αγωγής

Συστάσεις προς τους ασθενείς

Επιλέξτε ένα υγιεινότερο πρότυπο διατροφής

Μεσογειακή δίαιτα
Ικανοποιητικός ύπνος

Συμμετέχετε στη θεραπεία

Ενασχόληση με το πρόβλημα
Αυτο-αξιολόγηση (self-efficacy)
Μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι

Εστιάζοντας στον θεράποντα ιατρό

Η σχέση ιατρού-ασθενή διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη συμμόρφωση του ασθενή. Η ικανοποίηση των ασθενών που προκύπτει από την οικοδόμηση της σχέσης αυτής και της ενσυναίσθησης που αναπτύσσεται με τους θεράποντες γιατρούς φαίνεται να συνδέεται με τη συμμόρφωση στη λήψη της αγωγής⁴⁹. Στην πρωτοβάθμια περίθαλψη έχει δειχθεί ότι η υιοθέτηση μεθόδων όπως η διαδραστική φωνητική απάντηση σε συγκεκριμένη πλατφόρμα-αποδέκτη ενισχύει δραστικά τη συμμόρφωση των ασθενών στη λήψη των αντιυπερτασικών τους σκευασμάτων⁵⁰.

Επιπρόσθετα, το γεγονός ότι πολλοί γιατροί δεν είναι αρκετά επιθετικοί στη θεραπευτική τους προσέγγιση (ιατρική αδράνεια)⁵¹ επισημαίνει την ανάγκη διερεύνησης της μη εντατικής θεραπείας σε ασθενείς με ανεξέλεγκτη ΑΠ⁵².

Εστιάζοντας στην Πολιτεία

Η βελτίωση στην αντιμετώπιση της υπέρτασης σε πληθυσμιακό αλλά και σε ατομικό επίπεδο απαιτεί την υιοθέτηση ενεργειών σε εθνικό επίπεδο όπως επίσης και μια σχεδιασμένη συλλογική δράση. Θα πρέπει να δημιουργηθεί μια εκστρατεία για τη μείωση του αντίκτυπου της αυξημένης αρτηριακής πίεσης παγκοσμίως. Η εκπαίδευση και η ενημέρωση μπορούν να θεωρηθούν ως ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης του φαινομένου της μη συμμόρφωσης σε μια προσπάθεια να μειωθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος παγκοσμίως. Επιπρόσθετα, οι όποιες στρατηγικές αντιμετώπισης και διαχείρισης του καρδιαγγειακού κινδύνου υιοθετηθούν θα πρέπει να αξιολογούνται σε τακτική βάση⁵³. Αυτοματοποιημένες τηλεφωνικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούν διαδραστικά μηνύματα απόκρισης φωνής και ηλεκτρονικά μηνύματα είναι σε θέση να διπλασιάσουν τις πιθανότητες για μια καλύτερη συμμόρφωση στη λήψη φαρμάκων, όταν προστεθούν ή συγκριθούν με τη συνήθη φροντίδα⁵⁴.

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Ο όρος «γνωστική επάρκεια» αναφέρεται στις ανώτερες φλοιικές λειτουργίες του ατόμου, όπως μνήμη, κρίση, προσανατολισμός, αφαιρετική ικανότητα και εναισθησία. Η γενική κατάσταση της γνωστικής επάρκειας ενός ατόμου αντικατοπτρίζει την ικανότητά του να επεξεργάζεται το σύνολο των πληροφοριών που δέχεται^{55,56}. Η ευκολία με την

οποία ο ασθενής εκθέτει το ιστορικό του, απαντά στις ερωτήσεις που του υποβάλλονται, καθώς και η συνεργασία του με τον εξετάζοντα δίνουν μια εικόνα της προσωπικότητάς του, της νοητικής και συναισθηματικής του κατάστασης καθώς και της επάρκειας των ανώτερων φλοιικών λειτουργιών του. Η αγγειακή εγκεφαλική νόσος, η γνωστική ανεπάρκεια και η συσχέτισή τους με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου έχει τεκμηριωθεί σε αρκετές μελέτες⁵⁷. Οι παραδοσιακοί παράγοντες, όπως αύξηση της συστολικής ΑΠ, της πίεσης σφυγμού, η αυξημένη γλυκόζη νηστείας, η δυσλιπιδαιμία και η μείωση της σωματικής άσκησης, μπορούν να οδηγήσουν σε αγγειακή γνωστική ανεπάρκεια⁵⁸⁻⁶⁰. Ειδικότερα, η υπέρταση μπορεί να δημιουργήσει διαταραχές της μικροκυκλοφορίας στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα την εγκατάσταση γνωστικής δυσλειτουργίας. Η υπερτασική μικροαγγειοπάθεια προκαλεί αγγειακή άνοια, τη δεύτερη σε συχνότητα μορφή άνοιας, που οφείλεται στις επιπλοκές της μικροκυκλοφορίας. Είναι μια συχνή κατάσταση που επηρεάζει την αυτορύθμιση της αιματικής ροής στον εγκέφαλο. Στις τυπικές βλάβες της υπερτασικής μικροαγγειοπάθειας περιλαμβάνονται η υπερπλαστική αρτηριοσκλήρυνση, η ινδοειδής νέκρωση, η λιπο-υαλίνωση και η μικροαθηρωμάτωση⁶¹.

ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ

Η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να επηρεάζει τόσο τη δίαιτα όσο και τη διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής ενός υπερτασικού ασθενή. Η συμμόρφωση ακόμη και για μια συλλογή ουρών 24ώρου είναι πολύ φτωχή στα άτομα με γνωστική δυσλειτουργία⁶². Έχει δειχθεί ότι η γνωστική δυσλειτουργία που αφορά τη μνήμη οδηγεί σε μια μειωμένη προσήλωση στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς γνωστό ιστορικό άνοιας⁶³. Επίσης, η γνωστική δυσλειτουργία επηρεάζει την προσήλωση στη λήψη της αντιπηκτικής αγωγής σε ηλικιωμένους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή⁶⁴. Από την άλλη πλευρά, μια καλύτερη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή μέσα σε χρονικό διάστημα ενός έτους βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁶⁵.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η σημαντική αύξηση της αρτηριακής σκληρίας που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της μέσης ηλικίας συσχετίζεται με την εμφάνιση σοβαρών καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων και επίσης με τη μείωση της γνωστικής λειτουργίας⁶⁶. Ίσως η σχέση αιτίου-αιτιατού μεταξύ της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας και της γνωσιακής διαταραχής δεν έχει ακόμη πλήρως τεκμηριωθεί, ωστόσο πολλές μελέτες δείχνουν μια συσχέτιση μεταξύ υψηλότερων επιπέδων αορτικής σκληρίας και φτωχότερης απόδοσης σε δοκιμές γνωστικής μνήμης⁶⁷. Η ακριβής επίδραση της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας στον εγκέφαλο δεν είναι γνωστή. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι αυξημένη αρτηριακή σκληρία συχνά συνοδεύεται, εκτός από την υπέρταση, και από παράγοντες όπως η ηλικία, η αρτηριοσκληρυνση και η φλεγμονή, οι οποίοι θα μπορούσαν να βλάψουν τον εγκέφαλο ανεξάρτητα από την αυξημένη σκληρία⁶⁶. Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία προκαλεί μικροαγγειακές αλλοιώσεις, αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων των μικρών αγγείων, αύξηση της λευκοαραιώσης και ατροφία του μέσου κροταφικού λοβού⁶⁷. Έχει επίσηςδειχθεί ότι και η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας των μεγάλων αγγείων μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας μέσω της διαταραχής της παλμικής αιματικής ροής που συνήθως εκφράζεται με την επαυξημένη ενίσχυση (AIx). Η πρόωμη επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων έχει συνδεθεί με τον πρώιμο καρδιαγγειακό ολικό κίνδυνο⁶⁸ και έχει καταληκτική επίδραση στην ολική θνησιμότητα. Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας, επαυξημένη ενίσχυση και ταχύτητα σφυγμικού κύματος μαζί με το πάχος του μέσου χιτώνα των καρωτίδων συσχετίζονται με τη γνωστική δυσλειτουργία σε αρκετούς γνωστικούς τομείς⁶⁹. Σε νεο-διαγνωσθέντες υπέρτασικούς ασθενείς χωρίς τη λήψη θεραπείας η γνωστική δυσλειτουργία συσχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία και αυξημένη απέκκριση μικρολευκοματινής, ευρήματα που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η γνωστική δυσλειτουργία συνδέεται με την αυξημένη αρτηριακή σκληρία και τις μικροαγγειακές βλάβες⁷⁰. Φαίνεται ότι μετά την πρωτογενή βλάβη που υπόκεινται τα αγγεία από τη συστηματική σκληρυνση, η βλάβη της μικροκυκλοφορίας των αγγείων προκαλεί μια δευτερογενή

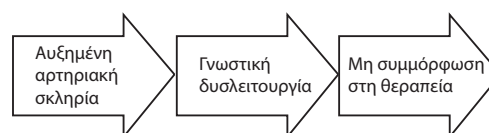
βλάβη σε όργανα-στόχους τόσο του εγκεφάλου (εγκατάσταση γνωστικής ανεπάρκειας), όσο και του νεφρού (μικροαλβουμινουρία)⁷¹. Επειδή η αρτηριακή σκληρία είναι ένας ευαίσθητος προγνωστικός παράγοντας της γνωστικής δυσλειτουργίας, η σοβαρότητα της σκληρίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την εφαρμογή μιας πιο επιθετικής θεραπείας για την πρόληψη ή την καθυστέρηση της εμφάνισης και της εξέλιξης της άνοιας σε ηλικιωμένα άτομα⁷².

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη συσχέτιση της συμμόρφωσης στην αντιυπερτασική αγωγή με την αυξημένη αρτηριακή σκληρία δεν είναι πολλά. Μια πρώτη συσχέτιση μεταξύ συμμόρφωσης στην αγωγή και παραμέτρων αρτηριακής σκληρίας προήλθε από την ανάλυση του δείκτη AASI (Ambulatory Arterial Stiffness Index) σε 24ωρη καταγραφή πιέσεων. Στη μελέτη φάνηκε ότι το χαμηλό επίπεδο συμμόρφωσης σχετίζεται με έναν αυξημένο δείκτη AASI⁷³. Οι υπόλοιπες λιγοστές εργασίες επικεντρώθηκαν κύρια στη συσχέτιση της συμμόρφωσης των ασθενών σε συγκεκριμένες διαιτητικές συνήθειες, π.χ. μεσογειακή διατροφή, και δείκτες αρτηριακής σκληρίας⁷⁴⁻⁷⁶. Από τις μελέτες αυτές υποστηρίζεται ότι η συμμόρφωση στις διατροφικές οδηγίες συσχετίζεται με τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας στην παιδική ηλικία, στην εφηβική αλλά και στην ενήλικη ζωή⁷⁴⁻⁷⁶.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αρρυθμιστη υπέρταση συσχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία που με τη σειρά της οδηγεί σε γνωστική δυσλειτουργία, έναν σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει τη συμμόρφωση στη θεραπεία (Εικόνα). Η συμμόρφωση στη λήψη της αντιυπερτασικής αγωγής οδηγεί σε μεγαλύτερα ποσοστά ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα-στόχους, ενώ παράλληλα βελτιώνει τους δείκτες της αρτηριακής σκληρίας και τη γνωστική λειτουργία.



Εικόνα. Σχέση αρτηριακής σκληρίας, γνωστικής δυσλειτουργίας και μη συμμόρφωσης στη θεραπεία.

SUMMARY

Kalaitzidis R, Stagikas D, Pappas K, Georgiou Ch, Gartzonika P, Miari A, Balafa O

Arterial Stiffness, cognitive dysfunction and adherence in antihypertensive agents

Arterial Hypertension 2018; 27: 103-112.

The incidence of hypertension and its cardiovascular complications are increasing throughout the world. Blood pressure control remains unsatisfactory in most countries in the world. Medical inertia and poor adherence are among the factors that can explain why the rate of blood pressure control remains low.

The introduction of a method for measuring the degree of adherence in a given medication is now a prerequisite. Complex treatment regimes, inadequate tolerance and frequent replacements of pharmaceutical formulations are the most common causes of poor adherence. The use of stable combinations of antihypertensive drugs leads to improved adherence.

Increased arterial stiffness induced by hypertension is associated with an increased cardiovascular and stroke risk. Additionally, hypertension can create disorders of brain microcirculation resulting in cognitive dysfunction. Finally, memory cognitive dysfunction leads to reduced adherence to medication. This paper reviews the relationship between arterial stiffness, cognitive function and adherence to medication in people with hypertension.

Key-words: Hypertension, Arterial Stiffness, Cognitive Dysfunction, Adherence to medication.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation* 2016; 134: 441-450.
- Cifkova R, Fodor G, Wohlfahrt P. Changes in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in High-, Middle-, and Low-Income Countries: An Update. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 62.
- Hales CM, Carroll MD, Simon PA, Kuo T, Ogden CL. Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Among Adults Aged ≥ 18 Years - Los Angeles County, 1999-2006 and 2007-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 846-849.
- Kurdi AI, Chen LC, Elliott RA. Exploring factors associated with patients' adherence to antihypertensive drugs among people with primary hypertension in the United Kingdom. *J Hypertens* 2017; 35: 1881-1890.
- Burkhardt PV, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh* 2003; 35: 207.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
- Monroe AK, Pena JS, Moore RD, et al. Randomized controlled trial of a pictorial aid intervention for medication adherence among HIV-positive patients with comorbid diabetes or hypertension. *AIDS Care* 2017; 1-8.
- Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, Laurent S. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens* 2017; 35: 1133-1144.
- Vermeire E, Hearnshaw H, Van RP, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 331-342.
- Burnier M. Drug adherence in hypertension. *Pharmacol Res* 2017; 125: 142-149.
- Gallagher BD, Muntner P, Moise N, Lin JJ, Kronish IM. Are two commonly used self-report questionnaires useful for identifying antihypertensive medication non-adherence? *J Hypertens* 2015; 33: 1108-1113.
- Jones ESW, Lesosky M, Blockman M, et al. Therapeutic drug monitoring of amlodipine and the Z-FHL/HHL ratio: Adherence tools in patients referred for apparent treatment-resistant hypertension. *S Afr Med J* 2017; 107: 887-891.
- de Jager RL, van Maarseveen EM, Bots ML, Blankestijn PJ. Medication adherence in patients with apparent resistant hypertension: findings from the SYMPATHY trial. *Br J Clin Pharmacol* 2017. doi: 10.1111/bcp.13402. [Epub ahead of print]
- Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1311-1320.
- Wang Y, Kong MC, Ko Y. Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin. *Thromb Haemost* 2012; 108: 789-795.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 348-354.
- Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5641.
- Reynolds K, Viswanathan HN, O'Malley CD, et al. Psychometric properties of the Osteoporosis-specific Morisky Medication Adherence Scale in postmenopausal women with osteoporosis newly treated with bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 659-670.
- Nazir SU, Hassali MA, Saleem F, Bashir S, Aljadhey H. Association Between Diabetes-related Knowledge and Medication Adherence: Results From Cross-sectional Analysis. *Altern Ther Health Med* 2016; 22: 8-13.
- Yan J, You LM, Yang Q, et al. Translation and validation of a Chinese version of the 8-item Morisky medication adherence scale in myocardial infarction patients. *J Eval Clin Pract* 2014; 20: 311-317.

21. Yang A, Wang B, Zhu G, et al. Validation of Chinese version of the Morisky medication adherence scale in patients with epilepsy. *Seizure* 2014; 23: 295-299.
22. 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: 2346-2357.
23. Bandi P, Goldmann E, Parikh NS, Farsi P, Boden-Albala B. Age-Related Differences in Antihypertensive Medication Adherence in Hispanics: A Cross-Sectional Community-Based Survey in New York City, 2011-2012. *Prev Chronic Dis* 2017; 14: E57.
24. Al-Daken LI, Eshah NF. Self-reported adherence to therapeutic regimens among patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2017; 39: 264-270.
25. Butler MJ, Tanner RM, Muntner P, et al. Adherence to antihypertensive medications and associations with blood pressure among African Americans with hypertension in the Jackson Heart Study. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11: 581-588.
26. 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: 2346-2357.
27. Lee HJ, Jang SI, Park EC. Effect of adherence to antihypertensive medication on stroke incidence in patients with hypertension: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017; 7: e014486.
28. Kettani FZ, Dragomir A, Cote R, et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke* 2009; 40: 213-220.
29. Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Berard A. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *J Intern Med* 2009; 266: 207-218.
30. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29: 610-618.
31. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120: 1598-1605.
32. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2940-2948.
33. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006; 24: 1193-1200.
34. Bourgault C, Senecal M, Brisson M, Marentette MA, Gregoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 607-613.
35. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006; 24: 1193-1200.
36. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation* 2007; 116: 737-744.
37. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114-1117.
38. Payne KA, Esmonde-White S. Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 515-524.
39. Costa FV. Improving Adherence to Treatment and Reducing Economic Costs of Hypertension: The Role of Olmesartan-Based Treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017; 24: 265-274.
40. Kocianova E, Vaclavik J, Tomkova J, et al. Heart rate is a useful marker of adherence to beta-blocker treatment in hypertension. *Blood Press* 2017; 26: 311-318.
41. Fung V, Huang J, Brand R, Newhouse JP, Hsu J. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther* 2007; 29: 972-984.
42. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-530.
43. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300.
44. Simonyi G, Ferenci T. [One year adherence of ramipril versus ramipril/amlodipine fixed dose combination therapy in hypertension]. *Orv Hetil* 2017; 158: 1669-1673.
45. Liakos CI, Papadopoulos DP, Kotsis VT. Adherence to Treatment, Safety, Tolerance, and Effectiveness of Perindopril/Amlodipine Fixed-Dose Combination in Greek Patients with Hypertension and Stable Coronary Artery Disease: A Pan-Hellenic Prospective Observational Study of Daily Clinical Practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 391-398.
46. Roumie CL, Elasy TA, Greevy R, et al. Improving blood pressure control through provider education, provider alerts, and patient education: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 165-175.
47. Khalesi S, Irwin C, Sun J. Dietary Patterns, Nutrition Knowledge, Lifestyle, and Health-Related Quality of Life: Associations with Anti-Hypertension Medication Adherence in a Sample of Australian Adults. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017.
48. Bhushan A, Fondell E, Ascherio A, Yuan C, Grodstein F, Willett W. Adherence to Mediterranean diet and subjective cognitive function in men. *Eur J Epidemiol* 2017. doi: 10.1007/s10654-017-0330-3. [Epub ahead of print]
49. Mahmoudian A, Zamani A, Tavakoli N, Farajzadegan Z, Fathollahi-Dehkordi F. Medication adherence in patients with hypertension: Does satisfaction with doctor-

- patient relationship work? *J Res Med Sci* 2017; 22: 48.
50. Kassavou A, Sutton S. Reasons for non-adherence to cardiometabolic medications, and acceptability of an interactive voice response intervention in patients with hypertension and type 2 diabetes in primary care: a qualitative study. *BMJ Open* 2017; 7: e015597.
51. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998; 339: 1957-1963.
52. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. The association between medication adherence and treatment intensification with blood pressure control in resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 303-309.
53. Di CT, Scaglione A, Corrao S, Argano C, Pinto A, Scaglione R. Education and hypertension: impact on global cardiovascular risk. *Acta Cardiol* 2017; 72: 507-513.
54. Kassavou A, Sutton S. Automated telecommunication interventions to promote adherence to cardio-metabolic medications: meta-analysis of effectiveness and meta-regression of behaviour change techniques. *Health Psychol Rev* 2017; 1-18.
55. Waldstein SR, Elias MF. Introduction to the special section on health and cognitive function. *Health Psychol* 2003; 22: 555-558.
56. Fried LP. Epidemiology of aging. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 95-106.
57. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 153-160.
58. Carmelli D, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Miller BL, DeCarli C. Midlife cardiovascular risk factors and brain morphology in identical older male twins. *Neurology* 1999; 52: 1119-1124.
59. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002; 51: 1256-1262.
60. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2003; 60: 223-228.
61. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1968; 12: 1-15.
62. Dolansky MA, Schaefer JT, Hawkins MA, et al. The association between cognitive function and objective adherence to dietary sodium guidelines in patients with heart failure. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 233-241.
63. Dolansky MA, Hawkins MA, Schaefer JT, et al. Association Between Poorer Cognitive Function and Reduced Objectively Monitored Medication Adherence in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2016; 9pii: e002475.
64. Jankowska-Polanska B, Katarzyna L, Lidia A, Joanna J, Dudek K, Izabella U. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 559-565.
65. Alosco ML, Spitznagel MB, Cohen R, et al. Better adherence to treatment recommendations in heart failure predicts improved cognitive function at a one-year follow-up. *J Clin Exp Neuropsychol* 2014; 36: 956-966.
66. Iulita MF, Noriega dIC, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *J Neurochem* 2017; 9. doi: 10.1111/jnc.14235. [Epub ahead of print]
67. Joly L. Arterial stiffness and cognitive function. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2017; 15: 83-88.
68. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-1351.
69. Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, et al. Higher arterial stiffness is associated with lower cognitive performance in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017. doi: 10.1111/jch.13129. [Epub ahead of print]
70. Triantafyllidi H, Arvaniti C, Lekakis J, et al. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension. *Am J Hypertens* 2009; 22: 525-530.
71. Heffernan KS, Augustine JA, Lefferts WK, et al. Arterial stiffness and cerebral hemodynamic pulsatility during cognitive engagement in younger and older adults. *Exp Gerontol* 2017; 101: 54-62.
72. Li X, Lyu P, Ren Y, An J, Dong Y. Arterial stiffness and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2017; 380: 1-10.
73. Berni A, Ciani E, Cecioni I, Poggessi L, Abbate R, Boddi M. Adherence to antihypertensive therapy affects Ambulatory Arterial Stiffness Index. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 93-98.
74. Sauder KA, Proctor DN, Chow M, et al. Endothelial function, arterial stiffness and adherence to the 2010 Dietary Guidelines for Americans: a cross-sectional analysis. *Br J Nutr* 2015; 113: 1773-1781.
75. van de Laar RJ, Stehouwer CD, van Bussel BC, Prins MH, Twisk JW, Ferreira I. Adherence to a Mediterranean dietary pattern in early life is associated with lower arterial stiffness in adulthood: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *J Intern Med* 2013; 273: 79-93.
76. Lydakis C, Stefanaki E, Stefanaki S, Thalassinos E, Kavousanaki M, Lydaki D. Correlation of blood pressure, obesity, and adherence to the Mediterranean diet with indices of arterial stiffness in children. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1373-1382.