

Ανθεκτική υπέρταση. Ορισμός, διάγνωση και νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Δ.Π. Παπαδόπουλος^{1,2}
Ν Λιονάκης¹
Β. Βοττάς¹
V. Papademetriou²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως ανθεκτική υπέρταση ορίζεται η μορφή υπέρτασης που η χρήση τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, μεταξύ των οποίων και ενός διουρητικού στη μέγιστη δοσολογία, δεν επιφέρει το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα, δηλαδή την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε τιμές κάτω των 140 mmHg για τη συστολική και κάτω των 90 mmHg για τη διαστολική. Η συχνότητά της υπολογίζεται σε ποσοστό κάτω του 5% του γενικού πληθυσμού, ενώ η μη αντιμετώπιση της αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρική ανεπάρκεια. Η αξιολόγηση του ασθενούς με ανθεκτική υπέρταση προϋποθέτει την 24ωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ή τουλάχιστον τις τακτικές κατ'οίκον μετρήσεις και ενδεχομένως ένα στενό πλαίσιο εξετάσεων για εύρεση πιθανών δευτεροπαθών μορφών υπέρτασης. Η θεραπεία εξατομικεύεται βάσει της ανοχής αλλά και του γενικότερου κλινικού προφίλ του κάθε ασθενούς, στοχεύοντας αφενός στην ανεύρεση του ιδανικού θεραπευτικού σχήματος αφετέρου των κατάλληλων δοσολογιών. Γενικότερα, προτιμούνται οι μακράς διάρκειας αντιυπερτασικοί παράγοντες οι οποίοι χορηγούνται μία φορά ημερησίως, ενώ η θεραπευτική στρατηγική πρέπει να περιλαμβάνει κατά σειρά ένα διουρητικό, έναν αναστολέα που δρα στον άξονα του μετατρεπτικού ενζύμου/αγγειοτενσίνης, έναν Β-αναστολέα και τέλος έναν αναστολέα Ca. Σκοπός αυτού του άρθρου, είναι η ταυτοποίηση της παθολογικής αυτής κατάστασης, η μελέτη των αιτιών της, καθώς και η παροχή ειδικών συστάσεων για την εκτίμηση και αντιμετώπιση ασθενών με την επικίνδυνη αυτή μορφή υπέρτασης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί την πιο συχνή πάθηση στην Εσωτερική Παθολογία και τον πιο συνήθη λόγο επίσκεψης ασθενούς σε ένα ιατρείο¹. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι τουλάχιστον 72 εκατομμύρια ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες πάσχουν επίσημα από ΑΥ, το οποίο αντιστοιχεί σε 30% αύξηση την τελευταία δεκαετία. Οι μελέτες επιβίωσης καταδεικνύουν ότι παρόλο που επίγνωση του προβλήματος υπάρχει στο 70% των υπερτασικών και, ενώ το 59% βρίσκεται ήδη υπό αντιυπερτασική αγωγή, μόνο το 39% ρυθμίζεται σε επίπεδα αρτηριακής πίεσης-στόχου, δηλαδή λιγότερο από 140/90 mmHg²⁻³. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς παραμένουν σε σχετικά υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης καθώς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς σε ποικίλες थे-

¹ Ιατρείο Υπέρτασης
Καρδιολογικής Κλινικής
Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών

² Hypertension and
Cardiovascular Research Clinic
Georgetown University /VAMC
Washington DC 20422, USA

ραπείες, ενώ άλλοι παραμένουν αρρυθμιστικοί εξαιτίας του χαμηλού επιπέδου συμμόρφωσης ή των ανεπαρκών αντιυπερτασικών συνδυασμών⁴⁻⁵.

Σε αυτό το άρθρο θα προσπαθήσουμε να αναδείξουμε τη σπουδαιότητα του προβλήματος, να καθορίσουμε τα χαρακτηριστικά των ασθενών με μέτρια ή σοβαρή υπέρταση, να ερευνήσουμε μερικώς από τους λόγους της αρρυθμιστικής αρτηριακής πίεσης, αλλά και να ξεκαθαρίσουμε την έννοια της ανθεκτικής υπέρτασης. Επιπλέον, θα αναζητήσουμε τις βασικές αιτίες της ανθεκτικής υπέρτασης και θα συζητήσουμε κατάλληλες θεραπευτικές και διαγνωστικές προσεγγίσεις αλλά και νεότερες στρατηγικές επί του προβλήματος, καθώς πολλοί ασθενείς είναι πλέον γεγονός ότι συγκαταλέγονται στην κατηγορία αυτή.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Μολονότι υπάρχει αρκετή αντιπαράθεση σχετικά με τον ορισμό της ανθεκτικής υπέρτασης, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι η ανθεκτική υπέρταση αποτελεί την παθολογική εκείνη κατάσταση κατά την οποία η αρτηριακή πίεση παραμένει σε επίπεδα άνω των 140/90 mmHg, παρά τη χρήση 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μέγιστη ανεκτή δοσολογία, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού⁶⁻⁷. Ο ορισμός αυτός είναι αποδεκτός από τη Διεθνή Επιτροπή για την Πρόληψη, Ανίχνευση, Αξιολόγηση και Αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης, όπως επίσης από την Ευρωπαϊκή Εταιρία για την Υπέρταση (ESH) αλλά και την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία (ESC)⁸⁻¹⁰. Οι ασθενείς με μεμονωμένη ανθεκτική συστολική αρτηριακή πίεση, καθορίζονται εάν υπό τον προαναφερθέντα αντιυπερτασικό συνδυασμό δεν επιτυγχάνεται τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης μικρότερη από 160 mmHg¹¹.

Παρόλο που ο αριθμός των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση και ιδίως σε εξειδικευμένα κέντρα φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλός, η πραγματική συχνότητα της ανθεκτικής υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό είναι μικρή. Πράγματι και με βάση τον ορισμό, οι συχνότητες ποικίλλουν από 1% σε εξειδικευμένα αντιυπερτασικά κέντρα σε 13% σε συσχετιζόμενες κλινικές¹²⁻¹⁴. Η πραγματική συχνότητα της ανθεκτικής υπέρτασης μεταξύ των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση κυμαίνεται από 2% έως 5%¹⁵ και είναι υψηλότερη σε ασθενείς με βλάβη οργάνου-στόχου, συμπεριλαμβανομένου ασθενών με καρδιακή ή νεφρική νόσο. Ειδικά σε

αυτούς τους ασθενείς, ιδανικές τιμές αρτηριακής πίεσης είναι δύσκολο να επιτευχθούν, ακόμη και με την πιο εξειδικευμένη αγωγή¹⁴.

ΑΙΤΙΕΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Οι αιτίες της ανθεκτικής υπέρτασης είναι πολυπαραγοντικές και εξαρτώνται από τον εξεταζόμενο πληθυσμό (Πίν. 1). Περισσότερο από μία δεκαετία πριν, οι Yakovlevitch και συνεργάτες¹⁶ πρότειναν ότι η ανεπαρκής αντιυπερτασική αγωγή

Πίνακας 1. Αιτίες Ανθεκτικής ή Εμμένουσας υπέρτασης.

Φαρμακευτικές αιτίες

- Κακή συμμόρφωση
 - Ανεπαρκή θεραπευτικά σχήματα
 - Ακατάλληλοι συνδυασμοί
 - Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις
 - Φάρμακα που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση:
 - Στεροειδή
 - Συμπαθομιμητικές αμίνες
 - Κοκαΐνη
 - Νικοτίνη
 - Φάρμακα που συχνά αυξάνουν την αρτηριακή πίεση:
 - Αιθανόλη
 - Κορτικοειδή
 - Κυκλοσπορίνη
 - Ερυθροποιητίνη
 - Ανορεξιογόνα
 - Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
 - Φάρμακα που περιστασιακά αυξάνουν την αρτηριακή πίεση:
 - Καφεΐνη
 - Φαινοθειαζίνες
 - Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
 - Φάρμακα αυξάνουν την αρτηριακή πίεση κατά την απόσυρσή τους:
 - Κλονιδίνη
 - Φάρμακα που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση σε έδαφος αλληλεπίδρασης:
 - Αναστολείς μονοαμινοξειδάσης
- ### Δευτεροπαθείς αιτίες
- Υπερφόρτωση όγκου
 - Συσσώρευση όγκου σε έδαφος νεφρικής νόσου
 - Ανεπαρκής διουρητική αγωγή
- ### Ψευδοαντίσταση
- Υπέρταση της λευκής μπλούζας
 - Ψευδοϋπέρταση των ηλικιωμένων
 - Λανθασμένη μέτρηση
- ### Συμπαρομαρτούντες αιτίες
- Παχυσαρκία
 - Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας
 - Κατανάλωση αλκοόλ
 - Αντίσταση στην ινσουλίνη
 - Κάπνισμα

ήταν η κύρια αιτία ανθεκτικής υπέρτασης μεταξύ των υπερτασικών ασθενών ενός τριτοβάθμιου ιατρικού κέντρου. Σύμφωνα με τη μελέτη τους από 436 ασθενείς με ΑΥ, 91 (21%) πληρούσαν τα κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης, εκτιμώνται σε περισσότερες από μία επισκέψεις. Η πιο συχνή αιτία ανθεκτικής υπέρτασης αναδείχθηκε η ανεπαρκής θεραπευτική αγωγή (43%), ακολουθούμενη από την αντοχή στα αντιυπερτασικά φάρμακα (14%), τη διαγνωσμένη από πριν δευτεροπαθή υπέρταση (11%), τη μη συμμόρφωση στην αγωγή (10%), τους ψυχιατρικούς λόγους (8%), την αντίσταση του γραφείου (2%), την πρόσληψη ουσιών που παρεμβάλλονται στο μεταβολισμό των αντιυπερτασικών ουσιών (2%), αλλά και τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (1%)¹⁶. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από τους Garg και συνεργάτες σε μία μελέτη 1281 ατόμων¹⁷, στην οποία βρέθηκε μία αιτία αντοχής στο 94% των ασθενών εκ των 141 που πληρούσαν τα κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης. Αιτίες που περιελάμβαναν ανεπαρκή θεραπευτικά σχήματα (58%), φτωχή συμμόρφωση (16%), ψυχολογικούς λόγους (9%), αντίσταση γραφείου (6%) και δευτεροπαθείς λόγους υπέρτασης (5%).

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΙΤΙΕΣ

Η φτωχή συμμόρφωση απέναντι σε ένα συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα είναι η βασική αιτία της φαρμακευτικής αιτιολογίας ανθεκτικής υπέρτασης. Οι λόγοι της φτωχής συμμόρφωσης έχουν να κάνουν με τις παρενέργειες των φαρμάκων, το κόστος τους, την πολυπλοκότητα των σχημάτων αλλά και την ελλιπή κατανόηση εκ μέρους των ασθενών. Επίσης συνεισφέρουν κοινωνικοί και προσωπικοί λόγοι, όπως το μορφωτικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, το κάπνισμα, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και διάφορες άλλες ανθυγιεινές συμπεριφορές.

Άλλοι σημαντικοί λόγοι οι οποίοι συνεισφέρουν στη φτωχή ανταπόκριση των φαρμακευτικών σχημάτων έχουν να κάνουν με τις υποθεραπευτικές δόσεις, τα ακατάλληλα σχήματα ή και τη λανθασμένη επιλογή/δόση διουρητικού. Ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού <2 mg/dL) πρέπει να λαμβάνουν θειαζιδικού τύπου διουρητικά, ενώ ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να λαμβάνουν ένα διουρητικό της αγκύλης χορηγούμενο τουλάχιστον δύο φορές

ημερησίως¹⁸.

Μία ακόμη βασική αιτία αρρυθμιστής αρτηριακής πίεσης αποτελούν οι δυνητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμακευτικών παραγόντων. Η πιο κοινή από αυτές έχει να κάνει με τη συσσώρευση άλατος στον οργανισμό εξαιτίας της λήψης μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων παραγόντων, γεγονός που επηρεάζει τη δράση όλων σχεδόν των αντιυπερτασικών, πλην των αναστολέων ασβετίου¹⁹. Επίσης η ερυθροποιητίνη και οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως η κυκλοσπορίνη και το tacrolimus δύναται να επιδεινώσουν την προϋπάρχουσα υπέρταση. Παράγοντες που δίνονται στα πλαίσια διαταραχών του ψυχισμού, όπως η κατάθλιψη, μπορούν να επηρεάσουν σοβαρά την αρτηριακή πίεση. Φάρμακα που δίνονται για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας (ανορεξιογόνα/ διεγερτικά), όπως η σιβουτραμίνη, μπορούν να προκαλέσουν υπέρταση διαμέσου κατεχολαμινικής δράσης. Από τους αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες, η φαινυλεφρίνη και η ψευδοεπινεφρίνη αποτελούν τους πιο σύνθετους παράγοντες μεταξύ εκείνων που μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στην αντιυπερτασική αγωγή^{8,20} (Πίν. 1).

ΨΕΥΔΟΥΠΕΡΤΑΣΗ, ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΤΗΣ ΛΕΥΚΗΣ ΜΠΛΟΥΖΑΣ, ΛΑΝΘΑΣΜΕΝΗ ΜΕΤΡΗΣΗ

Η υπέρταση της λευκής μπλούζας αποτελεί μία συνηθισμένη αιτία ανθεκτικής υπέρτασης. Η «υπέρταση της λευκής μπλούζας» (white coat hypertension) παρατηρείται σε ασθενείς με υπέρταση στο ιατρείο και φυσιολογική αρτηριακή πίεση στο σπίτι (οι κατ'οίκον μετρήσεις είναι κατά 5 mmHg χαμηλότερες από τις αντίστοιχες του ιατρείου). Η «επίδραση της λευκής μπλούζας» (white coat effect) χαρακτηρίζεται από υπέρταση στο ιατρείο και ηπιότερη υπέρταση στο σπίτι²¹. Οι τακτικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης ή η 24ωρη παρακολούθηση της (ambulatory blood pressure monitoring) βοηθούν ουσιαστικά στη διάγνωση της υπέρτασης της λευκής μπλούζας¹⁴. Σε μία πρόσφατη μελέτη στην οποία πραγματοποιήθηκε 24ωρη καταγραφή των τιμών της αρτηριακής πίεσης, 44% των ασθενών με κριτήρια ανθεκτικής υπέρτασης βρέθηκε τελικά ότι πάσχουν από «υπέρταση της λευκής μπλούζας» ή το παραπλήσιο φαινόμενο που αποκαλείται «επίδραση της λευκής μπλούζας». Ασθενείς που παρουσιάζουν αντικειμενική αντίσταση στην αγωγή παρουσιάζουν περισσότε-

ρες βλάβες οργάνων-στόχων (νεφρική ανεπάρκεια/υπερτροφία της αριστερής κοιλίας) και μικρότερες νυκτερινές διακυμάνσεις/μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με αυτούς που παρουσιάζουν υπέρταση της λευκής μπλούζας²².

Μία συνηθισμένη αιτία ανθεκτικής υπέρτασης είναι οι λανθασμένες μετρήσεις. Αυτό συνήθως συμβαίνει όταν η αρτηριακή πίεση μετρείται με στενή περιχειρίδα σε ασθενείς με βραχίονες μεγάλης διαμέτρου. Μία άλλη μορφή ανθεκτικής υπέρτασης, καλείται «Ψευδοϋπέρταση» και συναντιέται σποραδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με αθηροσκληρωτικά αγγεία²³. Την «Ψευδοϋπέρταση» θα πρέπει να τη σκεφτόμαστε σε ασθενείς που παρουσιάζουν εκσεσημασμένες τιμές αρτηριακής πίεσης σε απουσία βλάβης οργάνου-στόχου και ιδίως μεμονωμένη συστολική αρτηριακή πίεση, καθώς επίσης και τιμές αρτηριακής πίεσης που λαμβάνονται από τα άνω άκρα υψηλότερες από τις αντίστοιχες των κάτω άκρων. Ενδοαρτηριακές μετρήσεις μπορούν να επιβεβαιώσουν το φαινόμενο αυτό²⁴.

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΑΙΤΙΕΣ

Οι δευτεροπαθείς αιτίες είναι υπεύθυνες για το 5-10% των περιπτώσεων της ανθεκτικής αρτηριακής υπέρτασης. Η επίπτωση των δευτεροπαθών μορφών αυξάνεται με την ηλικία και ειδικά με την αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας νεφρική αγγειακή στένωση²⁵⁻²⁶. Η πιο συχνή αιτία δευτεροπαθούς ανθεκτικής υπέρτασης είναι η χρόνια νεφρική παρεγχυματική νόσος, η οποία συνήθως παρουσιάζεται με νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία ή και αιματουρία, τα οποία εύκολα ανιχνεύονται με την ανάλυση των ούρων και άλλες εξετάσεις που έχουν σχέση με τη νεφρική λειτουργία. Άλλες συχνές δευτεροπαθείς αιτίες ανθεκτικής υπέρτασης είναι το φαιοχρωμοκύτωμα, το οποίο χαρακτηρίζεται από έντονη κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών και εφίδρωση, καθώς και ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός ο οποίος χαρακτηρίζεται από υποκαλιαιμία (Κ ορού < 3,5 mmol/L) και υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης ορού²⁷⁻²⁸. Επίσης η νεφρική αγγειακή νόσος είναι μία από τις συχνότερες αιτίες ανθεκτικής υπέρτασης. Η νεφρική αγγειογραφία μας δίνει την οριστική διάγνωση της νόσου με τρόπο επεμβατικό αλλά και αρκετά δαπανηρό. Η επίπτωση της νόσου είναι μικρότερη από 1% μεταξύ των υπερτασικών ασθενών αλλά είναι αρκετά υψηλότερη μεταξύ ασθενών με ανθεκτική μορφή αρτηριακής υπέρτασης.

Πίνακας 2. Αιτίες Δευτεροπαθούς υπέρτασης

Συνήθεις αιτίες

Νεφρική αγγειακή νόσος
Νεφρική παρεγχυματική νόσος
Φαιοχρωμοκύτωμα
Σύνδρομο Cushing
Νόσος Θυροειδή αδένων
Νόσος Παραθυροειδών αδένων
Αορτική στένωση

Σπάνιες αιτίες

Ασυνήθεις νεφροαγγειακές αιτίες
Ανεύρυσμα ευρισκόμενο στον διχασμό της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας
Αρτηριακή θρόμβωση επεκτεινόμενη από την κοιλιακή αορτή έως αμφοτέρους τις ειλικές αρτηρίες
Απόφραξη της αριστερής νεφρικής αρτηρίας
Άλλες σπάνιες αιτίες
Υπερασβεστιαμία
Καρκινοειδές
Όγκοι κεντρικού νευρικού συστήματος
Προεμμηνορρουσιακό σύνδρομο

Οι διαταραχές λειτουργίας του θυροειδή και των παραθυροειδών αδένων συσχετίζονται συχνά με δευτεροπαθή αρτηριακή υπέρταση και μάλιστα συγκαταλέγονται στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία τους επιφέρει και θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης. Οι ασθενείς με θυροτοξίκωση εμφανίζονται με αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση, ενώ ο υποθυροειδισμός συσχετίζεται με διαστολική αρτηριακή πίεση. Η υπερασβεστιαμία αποτελεί κλασικό χαρακτηριστικό των ασθενών με υπερπαραθυροειδισμό, αλλά η διάγνωση της νόσου μπορεί να βασιστεί και στις έκδηλες κλινικές εκδηλώσεις που αυτή επιφέρει όπως η πολυουρία, η πολυδιψία, η νεφρική ασβέστωση και η πεπτική ελκωτική νόσος.

Αρκετές σπάνιες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης έχουν δημοσιευτεί πρόσφατα. Αυτές περιλαμβάνουν την απόφραξη της αριστερής νεφρικής αρτηρίας, ένα σπάνιο ανεύρυσμα που ανευρίσκεται στο διχασμό της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας, καθώς και η εκτεταμένη αρτηριακή θρόμβωση από την κατώτερη κοιλιακή αορτή έως και αμφοτέρους τις ειλικές αρτηρίες. Στον πίνακα 2 αναγράφονται συνήθεις και μη, δευτεροπαθείς αιτίες ανθεκτικής αρτηριακής υπέρτασης³⁰⁻³⁴.

ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΟΓΚΟΥ

Η υπερφόρτωση υγρών με συνδυασμό παραγόντων μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση

και να επηρεάσει γενικότερα τη δράση της αντιυπερτασικής αγωγής. Η εκσεσημασμένη λήψη άλματος προκαλεί αντίσταση στην αντιυπερτασική αγωγή και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Αξίζει να τονιστεί ότι οι Β-αναστολείς, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, καθώς και οι αναστολείς της αγγειοτενσίνης II δεν συσχετίζονται με κατακράτηση υγρών. Αντίθετα οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου όπως και τα άμεσα αγγειοδιασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων και των νιτροδών, συσχετίζονται με κατακράτηση υγρών και επακόλουθο περιφερικό οίδημα.

ΑΛΛΕΣ ΑΙΤΙΕΣ

Κάπνισμα

Είναι ήδη γνωστό ότι το κάπνισμα και αρτηριακή πίεση συσχετίζονται άμεσα μεταξύ τους. Η αγγειοσυσπαστική δράση του κάθε τσιγάρου διαρκεί περίπου 30 λεπτά. Οι βαρείς καπνιστές καθημερινά λαμβάνουν επαναλαμβανόμενες και συνεχείς δόσεις νικοτίνης αρκετές για να προκαλέσουν μακράς διάρκειας αύξηση της αρτηριακής πίεσης, κατάσταση η οποία μπορεί να εκληφθεί και ως αντίσταση στην αντιυπερτασική αγωγή³⁵.

Αλκοόλ

Παρόλο που η μικρή κατανάλωση αλκοόλ, μέτρι δηλαδή δύο μέτριες ποσότητες ποτού ημερησίως, ασκεί αγγειοδιασταλτική δράση και ελαττώνει την αρτηριακή πίεση, οι μεγαλύτερες ποσότητες μπορούν να προκαλέσουν το αντίθετο αποτέλεσμα. Η κατανάλωση ποσότητας αλκοόλ περισσότερο από 30 mL ημερησίως, αυξάνει την αρτηριακή πίεση και μπορεί να μεγαλώσει και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Καταλήγουμε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι η προσεκτική λήψη ιστορικού όσον αφορά αυτόν τον τομέα της καθημερινής ζωής είναι ιδιαίτερα σημαντική και θα πρέπει να συνδυαστεί με τις κατάλληλες οδηγίες για υγιεινότερο τρόπο ζωής³⁶⁻³⁸.

Σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας

Το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι στενά συνδεδεμένο με τους γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία και η ΑΥ. Δημοσιευμένες μελέτες αναφέρουν ότι η αναπνευστική δυσχέ-

ρεια κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι πιθανόν να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αρτηριακή υπέρταση αλλά και επιπλέον λόγο για επακόλουθη αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό⁴¹. Οι Lavie & Hoffstein⁴² παρατήρησαν με μελέτη ύπνου ασθενείς με πιθανή υπνική άπνοια και απέδειξαν ότι η αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της μελέτης, ήταν ευθέως ανάλογη της σοβαρότητας του υποκείμενου αποφρακτικού συνδρόμου.

Δυστυχώς, τα περισσότερα άτομα με συνδυασμό συνδρόμου υπνικής άπνοιας και αρτηριακής υπέρτασης παραμένουν αδιάγνωστα, εξαιτίας της μικρής επίγνωσης και συνειδητοποίησης μεταξύ των ιατρών της αλληλοσυσχέτισης των δύο παθολογικών καταστάσεων. Πράγματι, ο Διεθνής Οργανισμός για την Καρδιά, τον Πνεύμονα και το Αίμα (National Heart Lung and Blood Institute) έχει ήδη κατηγοριοποιήσει την υπνική άπνοια σαν μία σημαντική αλλά και αναστρέψιμη αιτία για υπέρταση, η οποία μπορεί να προβάλλει αντίσταση στην αντιυπερτασική αγωγή αν δεν αντιμετωπιστεί και η ίδια ξεχωριστά. Μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη προτείνει ότι η συνεχής χορήγηση θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μπορεί να μειώσει μακροπρόθεσμα τη νυκτερινή και ημερήσια συστολική αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας⁴³.

Κλινική αξιολόγηση ασθενών με ανθεκτική υπέρταση

Οι αιτίες της αντίστασης στην αντιυπερτασική αγωγή θα πρέπει να αναζητηθούν όταν η αρτηριακή πίεση δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά σε τριπλό αντιυπερτασικό σχήμα συμπεριλαμβανομένου και ενός διουρητικού. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να διευκρινίσουν αν ο ασθενής έχει ψευδοαντίσταση (υπέρταση της λευκής μπλουζας), ψευδοϋπέρταση (ηλικιωμένοι ασθενείς) ή αν συμβαίνουν λανθασμένες μετρήσεις. Εάν η εγκυρότητα των μετρήσεων είναι επιβεβαιωμένη, το επόμενο βήμα είναι να δούμε το κατά πόσο υφίσταται η απαραίτητη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή και αν αυτή δεν υπάρχει να αναζητήσουμε και να διορθώσουμε τις αιτίες που την περιορίζουν^{28,44}. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις καθώς και οι δευτεροπαθείς αιτίες θα πρέπει σίγουρα να συνεκτιμηθούν και να εξαιρεθούν κατά τη διερεύνηση ασθενούς με ανθεκτική υπέρταση. Στους περισσό-

τερους ασθενείς, ένα σύνολο εξετάσεων που περιλαμβάνουν τη ρενίνη του πλάσματος, τα επίπεδα της αλδοστερόνης, τις θυρεοειδικές ορμόνες, τις μετανεφρίνες των ούρων και το βανυλομανδελικό οξύ, θεωρείται επαρκής έλεγχος. Η μαγνητική τομογραφία καθώς και η αγγειογραφία στην κοιλιακή χώρα μπορεί να είναι επιβεβλημένη σε ορισμένες ειδικές περιπτώσεις.

Θεραπεία

Η αποτελεσματική θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης προϋποθέτει εξακρίβωση, αξιολόγηση και ανατροφή των συμβαλλόντων παραγόντων ή των δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης, ή και των δύο. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης βασίζεται σε αντιυπερτασικά σχήματα προσαρμοσμένα στο ιδιαίτερο κλινικό προφίλ του κάθε ασθενούς. Γενικά θα λέγαμε ότι ένα τυπικό θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει ένα θειαζιδικό διουρητικό, ένα Β-αναστολέα, έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Α-MEA) ή έναν αναστολέα της αγγειοτενσίνης II (ΑΤ-II) και έναν αναστολέα των διαύλων ασβεστίου. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να βρούμε το θεραπευτικό εκείνο σχήμα το οποίο είναι δραστικό και αποτελεσματικό, είναι μακράς δράσης και φυσικά καλώς ανεκτό. Οι μακράς δράσης αντιυπερτασικοί παράγοντες οι οποίοι προσφέρουν καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του 24ώρου θα πρέπει να προτιμηθούν σε ασθενείς που παρουσιάζουν κακή συμμόρφωση στην εκάστοτε αγωγή, προφανώς γιατί τους προφυλάσσουν από τις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης που εμφανίζουν εξαιτίας των συχνών παραλήψεων επί των δοσολογικών τους σχημάτων⁴⁵⁻⁴⁶. Η διόρθωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος αποτελεί κλειδί στη σωστή αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες δόσεις διουρητικών καθώς και με τη συνυπάρχουσα μείωση της ημερήσιας πρόσληψης άλατος. Επίσης ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τη βλαπτική επίδραση του αλκοόλ, της παχυσαρκίας αλλά και για την καθοριστική χρησιμότητα της καθημερινής άσκησης.

Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί επαρκώς στις σωστές δόσεις του παραπάνω σχήματος, κάποιος άλλος συνδυασμός μπορεί επίσης να δοκιμαστεί. Έχει παρατηρηθεί ότι μικρές δόσεις σπιρονολακτόνης (25-50 mg) μπορεί να είναι ευεργετικές, καθώς μερικοί ασθενείς με ανθεκτική υπέρ-

ταση εμφανίζουν υποκλινικό υπεραλδοστερονισμό. Οι μικρές δόσεις σπιρονολακτόνης είναι ασφαλείς, καλά ανεκτές και προσφέρουν επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τόσο σε μαύρους όσο και σε λευκούς ασθενείς⁴⁷⁻⁴⁹.

Άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες που έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικοί είναι η μινοξιδίλη και η υδραλαζίνη. Αυτοί οι παράγοντες θα πρέπει να αποτελούν την τέταρτη ή πέμπτη επιλογή μας ενώ κατά τη χορήγησή τους η δόση του διουρητικού θα πρέπει να αναπροσαρμοστεί έτσι ώστε να εμποδίσουμε την εκσεσημασμένη μείωση του ενδαγγειακού όγκου⁵⁰. Η διαδεσμική κλονιδίνη καθώς και οι μικρές δόσεις ρεξερπίνης μπορούν επίσης να προκαλέσουν επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ανθεκτικούς ασθενείς.

Τα όσα προαναφέραμε αποτελούν γενικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την εφαρμογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Το ιδανικό βέβαια σχήμα θα πρέπει να προσαρμοστεί στον τρόπο ζωής και στο γενικότερο κλινικό προφίλ του εκάστοτε ασθενή. Θεωρείται πολύ σημαντικό να δημιουργήσουμε ένα αντιυπερτασικό σχήμα το οποίο είναι αποδεκτό και καλώς ανεκτό από τον ασθενή, διότι με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζουμε την καλύτερη δυνατή συμμόρφωσή του απέναντι στην αγωγή. Είναι επίσης υπαρκτή η πιθανότητα να μην ρυθμιστεί επαρκώς η αρτηριακή πίεση του ασθενούς ακόμη και με το πιο θεωρητικά σωστό θεραπευτικό σχήμα. Για το λόγο αυτόν νέες προσεγγίσεις και μελέτες όσον αφορά την αντιυπερτασική αγωγή θεωρούνται απαραίτητες και βρίσκονται ήδη υπό εξέλιξη.

Μία από αυτές τις μη-φαρμακολογικές ερευνητικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης είναι η συσκευή Rheos (CVRx, Maple Grove, Minn), η οποία διεγείρει τους καρωτιδικούς τασοϋποδοχείς και επιτυγχάνει καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Σύγχρονες μελέτες σε σκύλους με φυσιολογική αρτηριακή πίεση αλλά και σε αντίστοιχους υπερτασικούς έχουν αναδείξει εντυπωσιακή και εμμένουσα πτώση της αρτηριακής πίεσης καθώς και της συμπαθητικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης δραστηριότητας των τασοϋποδοχέων. Η μελέτη για το σύστημα διέγερσης των τασοϋποδοχέων (BRASS) πραγματοποιήθηκε στην Ευρώπη το 2003. Αυτή η μελέτη ανέδειξε μία πτώση στη συστολική αρτηριακή πίεση η οποία ήταν ευθέως ανάλογη της έντασης της διέγερσης του καρωτιδικού κόλπου. Κλινικές μελέτες βρίσκονται ήδη σε

Πίνακας 3. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη Rheos Feasibility Trial

- Ηλικία άνω των 21
- Αμφοτερόπλευροι καρωτιδικοί διχασμοί κάτω από το επίπεδο των A3-A4 αυχενικών σπονδύλων
- Ανθεκτική αρτηριακή πίεση σύμφωνα με τα κριτήρια της JNC-7
- Επιβεβαιωμένη η λήψη των αντιυπερτασικών φαρμάκων σε μέγιστες δοσολογίες
- Επιβεβαιωμένη η τήρηση των κριτηρίων εφαρμογής της μεθόδου
- Συγκατάθεση του ασθενούς

εξέλιξη τόσο στην Ευρώπη όσο και στις Ηνωμένες Πολιτείες⁵¹⁻⁵² έτσι ώστε να αξιολογηθεί καλύτερα η νέα αυτή μέθοδος.

Μία από τις μελέτες αυτές (Phase II Rheos Feasibility Trial)⁵³ ξεκίνησε το 2005 υπό την έγκριση του FDA, με στόχο την αξιοποίηση των τυχόν ευεργετικών επιδράσεων του συστήματος Rheos επί της ΑΥ και την εφαρμογή του αποκλειστικά σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Η εφαρμογή του συστήματος Rheos σε υπερτασικούς ασθενείς που πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια (Πίν. 3, 4) θυμίζει τη διαδικασία εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη και περιλαμβάνει την εμφύτευση της ηλεκτροπαραγωγού συσκευής (κατά προτίμηση στη δεξιά υποκλείδια χώρα) η οποία έχει τη δυνατότητα της διακύμανσης της μεταφερόμενης ηλεκτρικής ενέργειας (1-7,5 V), τον εξωτερικό προγραμματιστή ο οποίος καθορίζει παλμικά την ένταση της ηλεκτρικής διέγερσης, καθώς και τα ηλεκτρόδια της συσκευής τα οποία τοποθετούνται υποδόρια και καταλήγουν περιαγγειακά σε αμφοτέρους τους καρωτιδικούς βολβούς⁵³. Η εμφύτευση της συσκευής γίνεται υπό γενική αναισθησία (μέση διάρκεια επέμβασης 198 min) η κατάλληλη επιλογή της οποίας είναι ιδιαίτερα κρίσιμη καθώς μέρος των ενδοφλέβιων αναισθητικών φαρμάκων αμβλύνουν την απόκριση του καρωτιδικού υποδοχέα στην ηλεκτρική διέγερση⁵⁴. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης (Phase II Rheos Feasibility Trial) ήταν εντυπωσιακά με μετεγχειρητική πτώση της μέσης συστολικής αρτηριακής πίεσης των υπό μελέτη ασθενών κατά 41 mmHg (από 180 σε 139 mmHg) και ανάλογες πτώσεις στη διαστολική αρτηριακή πίεση (πτώση κατά 19 mmHg) και στην καρδιακή συχνότητα (πτώση κατά 9 σφυγμούς/λεπτό) και μάλιστα με ελάχιστες παρεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές. Ανάλογα θετικά μηνύματα προέκυψαν και στην τριμήνη (follow-up)

Πίνακας 4. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη Rheos Feasibility Trial

- Προηγηθείσα αποτυχημένη εφαρμογή του συστήματος
- Βραδυαρρυθμία
- Χρόνια κολπική μαρμαρυγή
- Μεταμόσχευση καρδιάς
- Στένωση καρωτίδων μεγαλύτερη του 50%
- Grade C ελκώδης αθηρωματική πλάκα
- Προηγούμενη επέμβαση ή ακτινοβολήση του καρωτιδικού κόλπου
- Πρόσφατη τοποθέτηση άλλης συσκευής π.χ. βηματοδότη, απινιδωτή
- Εγκυμοσύνη
- Αιμοκάθαρση
- Δευτεροπαθής υπέρταση
- Σημαντική βαλβιδοπάθεια
- Μη συμμόρφωση του ασθενούς
- Κακή πρόγνωση του ασθενούς

παρακολούθηση των ασθενών όπου χαρακτηριστική είναι η έλλειψη παρενεργειών του τύπου της υπότασης, βραδυκαρδίας ή της νεφρικής βλάβης.

Οι Barret και συνεργάτες απέδειξαν σε πειραματικά μοντέλα ότι η ακέραια λειτουργία των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων αποτελεί την ικανή και αναγκαία συνθήκη για τη μείωση του νεφρικού συμπαθητικού τόνου σε χρόνια υπέρταση προκαλούμενη από αύξηση της αγγειοτενσίνης ΙΙ⁵⁵. Οι Lohmeier και συνεργάτες εξάλλου επιβεβαίωσαν ότι η αναστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε επίπεδο νεφρών, με επακόλουθη αύξηση της νατριούρησης, μπορεί να αποτελεί το βασικό μηχανισμό με τον οποίο η διέγερση των τασεοϋποδοχέων επιδρά στη χρόνια υπέρταση⁵⁶. Πειραματικά μοντέλα επίσης αποδεικνύουν ότι η πτώση της αρτηριακής πίεσης με τη συνεχή ηλεκτρική διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων συσχετίζεται με γενικευμένη ελάττωση της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας και μείωση της νορεπινεφρίνης του πλάσματος και μάλιστα χωρίς την επακόλουθη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης/αγγειοτενσίνης/αλδοστερόνης⁵⁷⁻⁶¹. Η καταστολή δε της ρενίνης πλάσματος υπό τη χρόνια διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων αποτελεί ενδεχομένως και έναν βασικό μηχανισμό δράσης του συγκεκριμένου συστήματος. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα των νευρο-ορμονικών μηχανισμών στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αλλά και επισημαίνουν την αναγκαιότητα για συνέχιση των ερευνών ώστε να γίνουν ακόμη περισσότερο κατανοητοί οι μηχανισμοί με τους οποίους η διέγερση των καρωτιδικών

τασεοϋποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρόλο που η αληθινή επίπτωση της ανθεκτικής υπέρτασης είναι δύσκολο να υπολογιστεί, είναι πολύ πιθανό ότι στο μέλλον η παθολογική αυτή κατάσταση θα μας απασχολεί ιδιαίτερα συχνά. Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης εστιάζεται στους δυο βασικούς στόχους της αξιολόγησης και της διόρθωσης των συμβαλλόντων παραγόντων, καθώς και στην εφαρμογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος. Περαιτέρω κλινικές μελέτες θα καθορίσουν το κατά πόσο η ηλεκτρική διέγερση του καρωτιδικού τασοϋποδοχέα μπορεί να συνεισφέρει στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

SUMMARY

Papadopoulos DP, Lionakis N, Votteas V, Papademetriou V. Resistant hypertension: definition, diagnosis and its modern management. *Arterial Hypertension* 2007; 16: 203-212.

The incidence of resistant hypertension, the failure to reduce blood pressure below 140/90 mm Hg, despite the use of 3 antihypertensive medications at optimal doses including a diuretic, is estimated to be less than 5% of the hypertensive population. Resistant hypertension increases the risk of stroke, myocardial infarction, congestive heart failure, and renal failure. Evaluation of the patient with resistant hypertension should include 24-hour ambulatory blood pressure monitoring or home measurements and a limited search for secondary causes. Treatment should focus on optimizing the drug regimen in a logical way, based on the patient's comorbidities and tolerability. Long-acting, well-tolerated once-daily medications are preferred, and the regimen should include in sequence a diuretic, beta-blocker, angiotensin-converting enzyme/angiotensin receptor-blocker inhibitors, and a calcium-channel blocker. This article reviews the definitions and causes and provides specific recommendations for the evaluation and management of patients with this life-threatening condition.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Vidt DG*. Contributing factors in resistant hypertension. Truly refractory disease is rarely found in a properly conducted workup. *Postgrad Med* 2000; 107(5): 57-60, 63-4, 67-8, 70.
2. *Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al*. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004; 44(4): 398-404.
3. *Cherry DK, Woodwell DA*. National Ambulatory Medical Care Survey: 2000 summary. *Adv Data* 2002; 5(328): 1-32.
4. *Neal B, MacMahon S, Chapman N*. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000; 356(9246): 1955-64.
5. *Cushman WC, Ford CE, Cutler, et al*. ALLHAT Collaborative Research Group. ALLHAT Collaborative Research Group Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4(6): 393-404.
6. *La Batide-Alanore A*. Refractory hypertension *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93(11 Suppl): 1474-8.
7. *Kaplan N*. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(8): 1441-4.
8. *Vidt DG*. Pathogenesis and treatment of resistant hypertension *Minerva Med* 2003; 94(4): 201-14.
9. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(6): 1011-53.
10. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2007; 28: 1462-1536
11. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al*. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2571.
12. *Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL*. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988;11(3 Pt 2): II71-5.
13. *Swales JD, Bing RF, Heagerty A, Pohl JE, Russell GI, Thurston H*. Treatment of refractory hypertension. *Lancet* 1982; 1(8277): 894-6.
14. *Taler SJ*. Treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7(5): 323-9.
15. *Werlemann BC, Offers E, Kolloch R*. Compliance problems in therapy resistant hypertension *Herz* 2004; 29(3): 271-5.
16. *Yakovlevitch M, Black HR*. Resistant hypertension in a tertiary care clinic *Arch Intern Med* 1991; 151(9):

- 1786-92.
17. *Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR.* RUSH University Hypertension Service Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts *Am J Hypertens* 2005; 18(5 Pt 1): 619-26.
 18. *Ram CV.* Management of refractory hypertension. *Am J Ther* 2003; 10(2): 122-6.
 19. *MacFarlane LL, Orak DJ, Simpson WM.* NSAIDs, anti-hypertensive agents and loss of blood pressure control. *Am Fam Physician* 1995; 51(4): 849-56.
 20. *Bravo EL.* Phenylpropanolamine and other over-the-counter vasoactive compounds. *Hypertension* 1988; 11(3 Pt 2): Π7-10.
 21. *Pickering TG.* Measurement of blood pressure in and out of the office. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7(2): 123-9.
 22. *Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF.* Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension *Blood Press Monit* 2003; 8(5): 181-5.
 23. *Mejia AD, Egan BM, Schork NJ, Zweifler AJ.* Artifacts in measurement of blood pressure and lack of target organ involvement in the assessment of patients with treatment-resistant hypertension. *Ann Intern Med* 1990; 112(4): 270-7.
 24. *Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C.* Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med* 1985; 312(24): 1548-51.
 25. *Andersson O.* Management of hypertension. Clinical and hemodynamic studies with special reference to patients refractory to treatment. *Acta Med Scand Suppl* 1977; 617: 1-62.
 26. *Calhoun DA, Zaman MA, Nishizaka MK.* Resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4(3): 221-8.
 27. *Stein PP, Black HR.* A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70(1): 46-66.
 28. *Setaro JF, Black HR.* Refractory hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(8): 543-7.
 29. *Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Derckx FH, et al.* Resistance to antihypertensive medication as predictor of renal artery stenosis: comparison of two drug regimens. *J Hum Hypertens* 2001; 15(10): 669-76.
 30. *Ricciardelli L, Arnaldi G, Giacchetti G, Pantanetti P, Mantero F.* Hypertension due to renal artery occlusion in a patient with antiphospholipid syndrome *Am J Hypertens* 2001; 14(1): 62-5.
 31. *Milanesi F, Barbieri C.* A heap of trouble. Resistant hypertension and aneurysm of the renal artery *G Ital Nefrol* 2004; 21(6): 568-70.
 32. *Andrzejak R, Derkacz A, Poreba R, et al.* Renal artery aneurysm as a cause of resistant hypertension in a young female-case report *Kardiol Pol* 2003; 59(12): 511-3.
 33. *Chin BS, Chong AY, Lip GY.* A case of resistant hypertension in a 69-year-old man. *J Hum Hypertens* 2002; 16(6): 445-7.
 34. *Okeahialam BN.* Refractory hypertension in women controlled after identifying and addressing premenstrual syndrome. *J Natl Med Assoc* 2004; 96(11): 1422-3.
 35. *Bloxham CA, Beevers DG, Walker JM.* Malignant hypertension and cigarette smoking. *Br Med J* 1979; 1(6163): 581-3.
 36. *Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al.* Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003; 348: 109-118.
 37. *Tuomilehto J, Enlund H, Salonen JT, Nissinen A.* Alcohol, patient compliance and blood pressure control in hypertensive patients. *Scand J Soc Med* 1984; 12(4): 177-81.
 38. *Dustan HP, Tarazi RC, Bravo EL.* Dependence of arterial pressure on intravascular volume in treated hypertensive patients. *N Engl J Med* 1972; 286(16): 861-6.
 39. *Isaksson H, Cederholm T, Jansson E, Nygren A, Ostergren J.* Therapy-resistant hypertension associated with central obesity, insulin resistance, and large muscle fibre area. *Blood Press* 1993; 2(1): 46-52.
 40. *Goodfriend TL, Calhoun DA.* Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004; 43(3): 518-24.
 41. *Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J.* Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342(19): 1378-84.
 42. *Lavie P, Hoffstein V.* Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep* 2001; 24(6): 721-5.
 43. *Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS.* Bradley Refractory hypertension and sleep apnea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21: 241-247.
 44. *EGgebrecht H, Schmermund A, von Birgelen C, et al.* Resistant hypertension in patients with chronic aortic dissection. *J Hum Hypertens* 2005 19(3): 227-31.
 45. *Graves JW.* Management of difficult-to-control hypertension. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(3):278-84.
 46. *Burnier M, Santschi V, Favrat B, Brunner HR.* Monitoring compliance in resistant hypertension: an important step in patient management. *J Hypertens Suppl* 2003; 21(2): S37-42.
 47. *Alper AB Jr, Calhoun DA.* Contemporary management of refractory hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1(5): 402-7.
 48. *Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA.* Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16(11): 925-30.
 49. *Nishizaka MK, Calhoun DA.* The role of aldosterone antagonists in the management of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7(5): 343-7.
 50. *Sica DA.* Minoxidil: an underused vasodilator for resistant or severe hypertension *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6(5): 283-7.
 51. *Lohmeier TE, Dwyer TM, Hildebrandt DA, et al.* Influence of prolonged baroreflex activation on arterial pressure in angiotensin hypertension. *Hypertension* 2005; 46(5): 1194-200.

52. Lohmeier TE, Barrett AM, Irwin ED. Prolonged activation of the baroreflex: a viable approach for the treatment of hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2005; 7(3): 193-8.
53. Illing KA, Levy M, Sanchez L, et al. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: Surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos Feasibility trial. *The Journal of Vascular Surgery*, December 2006.
54. Irwin E, Serdar D, Persson B, et al. Isoflurane blunts the systemic response to electrical activation of the carotid baroreflex. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 825A-826A.
55. Barret CJ, Guild S-J, Ramchandra et al. Baroreceptor denervation prevents sympathi-inhibition during angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1-5.
56. Lohmeier TE, Dwyer TM, Irwin ED, et al. Prolonged activation of the baroreflex abolishes obesity-induced hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1307-1314.
57. Lohmeier T, Irwin E, Rossing M, et al. Prolonged activation of the baroreflex produced sustained hypotension. *Hypertension* 2004; 43: 306-11.
58. Lohmeier TE, Lohmeier JR, Haque A, et al. Baroreflexes prevent neurally induced sodium retention in angiotensin hypertension. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 2000; 279: R1448.
59. Lohmeier TE, Dwyer TM, Hildebrandt DA, et al. Influence of prolonged baroreflex activation on arterial pressure in angiotensin hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1194-200.
60. Lohmeier TE, Dwyer TM, Hildebrandt DA, et al. Suppression of the rennin/angiotensin system contributes to the reduction in arterial pressure produced by prolonged baroreflex activation. *Hypertension* 2004; 44: 50.
61. Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Dwyer TM, et al. Renal denervation does not abolish sustained baroreflex-mediated reductions in arterial pressure. *Hypertension* 2007; 49: 373-379.