

*Επιδημιολογία και παθογένεια της ανθεκτικής υπέρτασης στη χρόνια νεφρική νόσο

**Ε. Παπακωνσταντίνου
Ε. Χαρηίδου
Μ.Ι. Ποικιλίδου
Π.Ι. Γεωργιανός
Π.Ε. Ζεμπεκάκης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανθεκτική υπέρταση, που επί του παρόντος ορίζεται ως αδυναμία να επιτευχθεί επαρκής έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) παρά την ορθή χρήση 3 ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού, είναι μια συχνή διαταραχή με εκτιμώμενο επιπολασμό 9-12% περίπου επί του γενικού υπερτασικού πληθυσμού. Αν και η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) έχει θεωρηθεί από καιρό ως μια σημαντική υποκείμενη αιτία αντίστασης στην αντιυπερτασική θεραπεία, μόλις πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν επιπολασμό της ανθεκτικής υπέρτασης 20-35% περίπου μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ. Η μεγαλύτερη συχνότητα της ανθεκτικής υπέρτασης στη ΧΝΝ μπορεί να οφείλεται σε συγκεκριμένους παράγοντες που σχετίζονται με τη ΧΝΝ, όπως ανεπαρκής διαχείριση του ισοζυγίου νατρίου από τους νεφρούς, υπερβολική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, αρτηριακή σκλήρυνση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και άλλους παράγοντες. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι από πρόσφατες προοπτικές μελέτες παρατήρησης έχουν προκύψει στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η ανθεκτική υπέρταση σχετίζεται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα και ταχύτερη εξέλιξη της ΧΝΝ σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου τόσο στο γενικό υπερτασικό πληθυσμό υπερτασικών όσο και στους ασθενείς με ΧΝΝ. Πριν τεθεί η διάγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης, κοινói παράγοντες που σχετίζονται με ψευδοανθεκτική υπέρταση πρέπει να αποκλειστούν. Η διενέργεια της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ κατά τη διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με ανθεκτική υπέρταση έχει ιδιαίτερη αξία στην προσπάθεια να αποκλεισθεί το φαινόμενο της υπέρτασης της λευκής μπλούζας, μια κοινή αιτία ψευδοανθεκτικής υπέρτασης στη ΧΝΝ. Το παρόν άρθρο αποτελεί ανασκόπηση των κλινικών δεδομένων αναφορικά με τον επιπολασμό, την επίπτωση και την προγνωστική σημασία της ανθεκτικής υπέρτασης, και παρέχει στοιχεία σχετικά με το περίπλοκο μηχανιστικό υπόβαθρο αυτής της κλινικής οντότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Λέξεις-κλειδιά: ανθεκτική υπέρταση, επιπολασμός, επίπτωση, πρόγνωση, χρόνια νεφρική νόσος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανθεκτική υπέρταση ορίστηκε επίσημα για πρώτη φορά στην έβδομη έκθεση της μεικτής Εθνικής Επιτροπής των ΗΠΑ για την Πρόληψη, την Ανίχνευση και την Αξιολόγηση της υψηλής αρτηριακής πίεσης (JNC-7) ως αποτυχία να επιτευχθεί ο

στόχος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) <140/90 mmHg [ή <130/80 mmHg για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και διαβήτη] σε ασθενείς που λαμβάνουν στη μέγιστη ανεκτή δόση ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού¹. Μετά τον ορισμό αυτόν, εκείνοι που

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

✉ **Αλληλογραφία:** Παντελής Ε. Ζεμπεκάκης, MD, PhD, Στ. Κυριακίδου 1, 546 36 Θεσσαλονίκη • Τηλ./Fax: 2313-303-202

• Email: pzebeka@med.auth.gr

είναι σε θέση να επιτύχουν το στόχο της ΑΠ λαμβάνοντας θεραπεία με ≥ 4 αντιυπερτασικά φάρμακα ταξινομούνται συνήθως ως έχοντες ελεγχόμενη ανθεκτική υπέρταση¹. Επιπλέον, εισήχθη ο όρος “**refractory**” υπέρταση για τους ασθενείς που πληρούν τον ορισμό της ανθεκτικής υπέρτασης, όταν η ΑΠ παραμένει αρρυθμιστή παρά τη χρήση ≥ 4 αντιυπερτασικών φαρμάκων στις μέγιστες ανεκτές δόσεις²⁻⁴.

Προτού τεθούν αυτοί οι ορισμοί, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό ήταν πλημμελώς καθορισμένος, δεδομένου ότι τα σχετικά με την επιδημιολογία της ανθεκτικής υπέρτασης δεδομένα προέρχονταν από έμμεσες πηγές, όπως πληθυσμιακές μελέτες εγκάρσιας τομής πάνω στον έλεγχο της υπέρτασης, μεγάλες αναδρομικές μελέτες από τρίτοβάθμια κέντρα αναφοράς και τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές με σκληρά καταληκτικά σημεία στο γενικό υπερτασικό πληθυσμό⁵. Τα τελευταία χρόνια, μεγάλης κλίμακας πληθυσμιακές μελέτες που περιλαμβάνουν λεπτομερείς καταγραφές της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής, παρόλο που έχουν εγγενείς περιορισμούς που σχετίζονται με κοινές αιτίες ψευδοανθεκτικής υπέρτασης, παρείχαν πιο άμεσες εκτιμήσεις της συχνότητας της ανθεκτικής υπέρτασης⁶. Η ανθεκτική υπέρταση εκτιμάται σήμερα ότι επηρεάζει περίπου το 9-12% των υπερτασικών στο γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες σε μεγάλες ομάδες ασθενών με ΧΝΝ έδειξαν ότι η ανθεκτική υπέρταση επηρεάζει περίπου το 20-35% των ατόμων με ΧΝΝ ανάλογα με το στάδιο της νόσου⁶. Η μεγαλύτερη συχνότητα της ανθεκτικής υπέρτασης στη ΧΝΝ μπορεί να σχετίζεται με συγκεκριμένους παράγοντες που συνδέονται με τη νεφρική βλάβη, όπως η ανεπαρκής διαχείριση του νατρίου που οδηγεί σε υπερφόρτωση όγκου, υπερβολική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), αυξημένη αρτηριακή σκληρία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία⁶⁻⁸. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι προοπτικές μελέτες παρατήρησης άρχισαν να ρίχνουν φως στις προγνωστικές επιπτώσεις της ανθεκτικής υπέρτασης, καταδεικνύοντας ότι η οντότητα αυτή είναι ένας ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και εξέλιξης της νεφρικής βλάβης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου^{9,10}.

Το άρθρο αυτό εξετάζει τα διαθέσιμα στοιχεία

σχετικά με τον επιπολασμό, την επίπτωση και την πρόγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης και αναλύει τους παράγοντες που σχετίζονται με ψευδο-αντίσταση και με πραγματική αντίσταση στην αντιυπερτασική θεραπεία στους ασθενείς με ΧΝΝ.

ΨΕΥΔΟΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Πριν συζητηθεί λεπτομερώς η παθογένεια και η επιδημιολογία της ανθεκτικής υπέρτασης, είναι σημαντικό να γίνει διάκριση της πραγματικής αντίστασης στη θεραπεία από το φαινόμενο της ψευδοανθεκτικής υπέρτασης³. Η ψευδοανθεκτική υπέρταση σχετίζεται με την εμφάνιση μη ελεγχόμενης ΑΠ υπό κατάλληλη θεραπεία με τουλάχιστον 3 αντιυπερτασικούς παράγοντες σε ασθενείς οι οποίοι έχουν καλά ελεγχόμενη υπέρταση. Ένα σημαντικό βήμα στη διαγνωστική αξιολόγηση του ασθενούς με υποψία ανθεκτικής υπέρτασης είναι η διερεύνηση και ο αποκλεισμός συγκεκριμένων παραγόντων που δίνουν ψευδώς την εντύπωση της αντίστασης στη φαρμακευτική θεραπεία, όπως η κακή τεχνική μέτρησης της ΑΠ, βαριά ασβεστοποιημένες αρτηρίες που είναι δύσκολο να συμπιεστούν, ακατάλληλες δόσεις των φαρμάκων, ή χορήγηση φαρμάκων που δεν έχουν συνεργική δράση στη μείωση της ΑΠ, και, το σημαντικότερο, κακή συμμόρφωση στη χορηγούμενη αντιυπερτασική αγωγή και υπέρταση της λευκής μπλούζας³.

Μη συμμόρφωση στη θεραπεία

Η κακή συμμόρφωση προς τη χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία είναι ένας μείζων παράγοντας που συμβάλλει στην ψευδοανθεκτική υπέρταση. Εκτιμάται ότι περίπου το 50% των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα υπέρταση, που αρχίζει να λαμβάνει θεραπεία, διακόπτει την αγωγή εντός του πρώτου χρόνου από τη διάγνωση^{11,12}. Άλλες μελέτες δείχνουν σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό των ασθενών που παραμένουν συμμορφωμένοι προς την αντιυπερτασική αγωγή τους μακροπρόθεσμα. Εκτιμάται ότι 5-10 έτη μετά την έναρξη της αντιυπερτασικής θεραπείας, μόνο 10% έως 15% των ασθενών εξακολουθούν να λαμβάνουν το αρχικό σχήμα θεραπείας¹³. Ο επιπολασμός της μη συμμόρφωσης ανάμεσα σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση είναι πιθανό να είναι πολύ υψηλότερος από ό,τι είχε αρχικά αναφερθεί, δεδομένου ότι πρόσφατες κλινικές μελέτες όπου εφαρμόστηκε παρακολούθηση της συγκέντρωσης φαρμάκων στα ούρα για να αξιολογηθεί η λήψη τους χωρίς επί-

γνωση του τεστ από τους ασθενείς έχουν δείξει ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση είχε μικρή συμμόρφωση στο θεραπευτικό της σχήμα¹⁴. Δυνητικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην πτωχή συμμόρφωση περιλαμβάνουν φαρμακευτικές παρενέργειες, πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα, κακή σχέση μεταξύ γιατρών-ασθενών, αποτυχία να εκπαιδευθεί ο ασθενής σχετικά με τη σημασία της επίτευξης επαρκούς ελέγχου της υπέρτασης, και το υψηλό κόστος θεραπείας³.

Η συμμόρφωση στη θεραπεία θα πρέπει να συζητιέται κατά τη διάρκεια κάθε επίσκεψης περιοδικού ελέγχου, με συγκεκριμένες ερωτήσεις που υπογραμμίζουν τη σημασία της μακροπρόθεσμης συμμόρφωσης¹⁵. Η παρακολούθηση της συμμόρφωσης προτείνεται ως μια επωφελής προσέγγιση για να διακρίνουμε τους ασθενείς με αρρυθμιστη ΑΠ που παρουσιάζουν πλήρη συμμόρφωση προς τη φαρμακευτική αγωγή και ενδεχομένως χρειάζονται πρόσθετη διαγνωστική αξιολόγηση και θεραπευτικές παρεμβάσεις, από ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται παρεμβάσεις που να στοχεύουν στη βελτίωση της μακροπρόθεσμης αποδοχής της ανάγκης να λάβουν αντιυπερτασική θεραπεία. Σε μια μελέτη παρατήρησης, που συμπεριέλαβε 41 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση υπό τριπλό φαρμακευτικό σχήμα, ο Burgier και συν. έδειξαν ότι ηλεκτρονική παρακολούθηση της συμμόρφωσης για μια περίοδο 2 μηνών συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις στην περιπατητική ΑΠ, 11 mmHg στην 24ωρη συστολική και 9 mmHg στην 24ωρη διαστολική ΑΠ. Μετά την περίοδο παρακολούθησης των 2 μηνών, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών υπό παρακολούθηση ρύθμισε την ΑΠ του, ενώ ένα άλλο τρίτο των ασθενών βελτίωσε τον έλεγχο της ΑΠ χωρίς καμία τροποποίηση της αντιυπερτασικής θεραπείας.¹⁶ Οι σταθεροί συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων φαίνεται να βελτιώνουν τη συμμόρφωση των ασθενών και μπορούν να βοηθήσουν ιδιαίτερα στο να υπερκεραστεί το πρόβλημα της πολυφαρμακίας^{17,18}.

Φαινόμενο της λευκής μπλούζας

Το φαινόμενο της λευκής μπλούζας (δηλ., η αύξηση της ΑΠ που συμβαίνει κατά τη διάρκεια των κλινικών επισκέψεων με φυσιολογικές εκτός του ιατρείου μετρήσεις της ΑΠ, είτε στο σπίτι ή με 24ωρη περιπατητική καταγραφή) είναι ένα άλλος σημαντικός παράγοντας ψευδοανθεκτικής υπέρτασης^{3,19}. Παλαιότερες μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε η

24ωρη περιπατητική καταγραφή προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης έδειξαν ότι περίπου το 30% των ασθενών που είχαν χαρακτηριστεί ως έχοντες ανθεκτική υπέρταση με βάση μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο είχαν φυσιολογικές τιμές ΑΠ στην περιπατητική καταγραφή^{20,21}. Μια πιο πρόσφατη ανάλυση του Ισπανικού Μητρώου 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης, που ενσωμάτωσε δεδομένα ΑΠ ιατρείου και περιπατητικής καταγραφής από 68.045 ασθενείς που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, είχε στόχο να αποσαφηνίσει την επιρροή του φαινομένου της λευκής μπλούζας στη διαπίστωση της πραγματικής ανθεκτικής υπέρτασης²². Σε αυτή τη μελέτη, ένα σύνολο 8.295 ασθενών πληρούσε τον ορισμό της ανθεκτικής υπέρτασης με βάση συμβατικές μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο (δηλ., μη ελεγχόμενη ΑΠ ιατρείου >140/90 mmHg υπό θεραπεία με ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού). Ωστόσο, όταν η διάγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης τέθηκε σύμφωνα με τις τιμές της περιπατητικής καταγραφής, μόνο 5.182 από αυτούς τους ασθενείς (62,5%) είχαν πραγματικά ανθεκτική υπέρταση, ενώ οι υπόλοιποι 3.113 ασθενείς (37,5%) είχαν φυσιολογική περιπατητική ΑΠ και χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς με ψευδοανθεκτική υπέρταση λόγω του φαινομένου της λευκής μπλούζας²². Μια επακόλουθη ανάλυση έδειξε ότι ο επιπολασμός της υπέρτασης λευκής μπλούζας μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ είναι υψηλός έως 28,8%, γεγονός που υποδηλώνει ότι το φαινόμενο της λευκής μπλούζας είναι αρκετά συχνό σε αυτούς τους ασθενείς και δεν θα πρέπει να παραβλέπεται κατά τη διαγνωστική προσέγγιση της ανθεκτικής υπέρτασης²³.

Εκτός από τη χρησιμότητά της στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της ανθεκτικής υπέρτασης, η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ προσφέρει αρκετά επιπλέον πλεονεκτήματα στη βελτίωση της διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών²⁴, κυρίως στην περίπτωση των ασθενών με ΧΝΝ. Η περιπατητική καταγραφή παρέχει τη δυνατότητα καταγραφής της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας και του εντοπισμού ενός προτύπου “non-dipping”²⁴. Αυξανόμενος όγκος στοιχείων δείχνει ότι η υψηλή νυχτερινή ΑΠ είναι ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας από ό,τι η μέση ΑΠ κατά την περίοδο της ημέρας, ενώ το πρότυπο non-dipping έχει αποδειχθεί ότι παρέχει 2 φορές υψηλό-

τερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε σύγκριση με το φυσιολογικό dipping πρότυπο, ανεξάρτητα από την παρουσία υπέρτασης²⁵⁻²⁷. Επιπλέον, η περιπατητική καταγραφή επιτρέπει τη διαπίστωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης, η οποία ορίζεται ως η αυξημένη ΑΠ εκτός ιατρείου, ενώ οι μετρήσεις της ΑΠ κατά τη διάρκεια των επισκέψεων στο ιατρείο παραμένουν εντός του φυσιολογικού εύρους²⁸. Σε μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησης, 489 εξωτερικοί ασθενείς υπό αντιπερτασική αγωγή με ΧΝΝ σταδίου 2-4 παρακολούθηθηκαν προοπτικά για μία μέση περίοδο 5,2 ετών. Η συγκαλυμμένη υπέρταση συσχετίστηκε με 3,17 φορές υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση ενός σύνθετου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου αποτελούμενου από θανατηφόρο και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο, επέμβαση επαναγγείωσης, περιφερική αγγειακή νόσο, και μη τραυματικό ακρωτηριασμό, σε σύγκριση με την πλήρως ρυθμισμένη υπέρταση σε μετρήσεις εντός και εκτός ιατρείου²⁹. Η συγκαλυμμένη υπέρταση συσχετίστηκε, επίσης, με 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο για το σύνθετο τελικό σημείο έναρξης αιμοκάθαρσης ή θανάτου²⁹.

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΙΤΙΕΣ ΤΗΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

Η νεφρική παρεγχυματική νόσος θεωρείται ως μία από τις πιο συχνές ιατρικές αιτίες της ανθεκτικής υπέρτασης. Πολλαπλές οδοί που συνδέονται με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία είναι πιθανό να συμβάλουν στην ανάπτυξη της αντίστασης στην αντιπερτασική αγωγή. Οι μηχανιστικοί αυτοί παράγοντες συζητούνται λεπτομερώς παρακάτω και συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη ανθεκτικής υπέρτασης στη ΧΝΝ

Νάτριο και περίσσεια όγκου
Υπερδραστικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος
Υπερδραστικότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
Αρτηριακή σκληρία
Προϋπάρχουσα υπέρταση
Ειδικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, στεροειδή, ερυθροποιητίνη)

Νεφρική κατακράτηση νατρίου

Ένας καθοριστικός παράγοντας υπεύθυνος για πολλές περιπτώσεις ανθεκτικής υπέρτασης είναι η υπερβολική διαιτητική πρόσληψη αλατιού που οδηγεί σε χρόνια υπερφόρτωση όγκου³⁰. Αυτό υποστηρίζεται από πολλές μελέτες που δείχνουν ότι η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση έχει αυξημένο όγκο πλάσματος, που σχετίζεται αιτιολογικά με αυξημένη πρόσληψη αλατιού σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό³¹. Σε μία πιλοτική, τυχαιοποιημένη μελέτη διασταυρούμενης σειράς που περιέλαβε 12 ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, παρά τη λήψη θεραπείας με 3,4 αντιπερτασικά φάρμακα, οι Pimenta και συν. συνέκριναν τα αποτελέσματα μίας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο (50 mmol/24h) έναντι μίας δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε νάτριο (250 mmol/24h) στη ΑΠ ιατρείου και στην 24ωρη περιπατητική ΑΠ³². Η μέση απέκκριση νατρίου στα ούρα ήταν σημαντικά χαμηλότερη κατά την περίοδο της χαμηλής πρόσληψης νατρίου συγκριτικά με την περίοδο της υψηλής πρόσληψης (46,1±26,8 vs 252,2±64,6 mmol/24h). Ο περιορισμός του διαιτητικού νατρίου συσχετίστηκε με αξιοσημειώτες μειώσεις στην ΑΠ ιατρείου, 22,7 και 9,1 mmHg στη συστολική και διαστολική ΑΠ, αντίστοιχα. Η επίδραση αυτή στην ΑΠ επιβεβαιώθηκε και με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή³². Συνεπώς, ο περιορισμός του διαιτητικού νατρίου πρέπει να θεωρείται ως ένα σημαντικό μέρος της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, ιδιαίτερα όταν υπάρχει ΧΝΝ.

Ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στην κατακράτηση άλατος και υγρών σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι η ανεπαρκής διαχείριση του νατρίου από τους νεφρούς, και η μειωμένη ικανότητα των νεφρών να απεκκρίνουν το ημερησίως προσλαμβανόμενο νάτριο. Ο μειωμένος αριθμός νεφρώνων και η πιθανή περίσσεια πολλαπλών ορμονών που κατακρατούν νάτριο, όπως η αλδοστερόνη και η ενδοθηλίνη, δημιουργούν ένα αρκετά μεγάλο εμπόδιο για την αποτελεσματική νεφρική απέκκριση νατρίου³²⁻³⁴. Η υπερδραστικότητα του ΣΝΣ, ιδιαίτερα όταν η ΧΝΝ συνοδεύεται από άλλες παθήσεις όπως ο διαβήτης και η καρδιακή ανεπάρκεια, είναι ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να προάγει την κατακράτηση νατρίου^{35,36}. Η μη χρήση κατάλληλων διουρητικών παραγόντων στις κατάλληλες δόσεις με βάση το επίπεδο της νεφρικής λει-

τουργίας είναι ένα άλλο μείζον ζήτημα που επηρεάζει την αποτελεσματική απέκκριση νατρίου, με αποτέλεσμα την αντίσταση στην αντιυπερτασική θεραπεία. Σε ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) $<40 \text{ mL/min/1,73m}^2$, τα θειαζιδικά διουρητικά είναι απίθανο να είναι αποτελεσματικά, με εξαίρεση ίσως τη μετολαζόνη, η οποία είναι πιθανώς ενεργή σε eGFR έως $20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, αλλά δεν είναι διαθέσιμη σε πολλές χώρες. Προκαταρκτικά δεδομένα δείχνουν ότι η χλωρθαλιδόνη μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματική στην προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, για eGFR $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$, τα διουρητικά της αγκύλης είναι αποτελεσματικότερα. Η χρήση συνδυασμών διουρητικών της αγκύλης με άλλα διουρητικά φάρμακα μπορεί να είναι αναγκαία σε επιλεγμένες περιπτώσεις για να αυξηθεί η νατριούρηση³⁷.

Υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ

Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ θεωρείται ότι διαδραματίζει καίριο ρόλο στην παθογένεια της υπέρτασης στη ΧΝΝ⁸. Ο νεφρός είναι ένα όργανο με πλούσια νευρώση, και πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν ότι οι νεφροί μπορεί να είναι ρυθμιστές της υπερδραστηριότητας του ΣΝΣ. Αυτή η ρύθμιση προκαλείται από νεφρικά προσαγωγά νεύρα που συνδέονται με πυρήνες του ΣΝΣ στο κεντρικό νευρικό σύστημα³⁸. Σε μελέτες σε ζώα, οξεία διέγερση αυτών των προσαγωγών νεύρων ως απάντηση σε νεφρική ισχαιμία και βλάβη επαναιμάτωσης έχει δείξει να προκαλεί μία αντανεκλαστική αύξηση στην προσαγωγό δραστηριότητα του ΣΝΣ και στα επίπεδα της ΑΠ^{39,40}. Σε πειραματικά μοντέλα 5/6 νεφρεκτομθέντων αρουραίων, η επαναπρόσληψη και η απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης από τους οπίσθιους υποθαλαμικούς πυρήνες ήταν υψηλότερες σε αρουραίους με ΧΝΝ. Η αμφοτερόπλευρη ραχιαία ριζεκτομή ελάττωσε τη δραστηριότητα του ΣΝΣ και διατήρησε τα επίπεδα ΑΠ εντός του φυσιολογικού εύρους⁴¹. Επιπλέον, μελέτες επάνω στη μυϊκή συμπαθητική νευρική δραστηριότητα (ΜΣΝΔ) σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έδειξαν ότι ο ρυθμός της συμπαθητικής εκφόρτισης ήταν διπλάσιος από το φυσιολογικό και σχετιζόταν έντονα με την αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών στο πλάσμα. Αντιθέτως, ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή παρουσίασαν χαμηλότερες ΜΣΝΔ, ΑΠ και περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις συγκρινόμενοι με ασθενείς με διατηρη-

μένη τη νεφρική λειτουργία⁴². Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, οι μελέτες σε ζώα και ανθρώπους υποστηρίζουν την άποψη ότι οι αυξημένες νεφρικές αισθητήριες ώσεις που προέρχονται από τους νεφρούς και διαβιβάζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα ενεργοποιούν περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στο νοραδρενεργικό έλεγχο της ΑΠ, με αποτέλεσμα την αγγειοσυστολή, την κατακράτηση νατρίου και την υπέρταση. Άλλοι μηχανισμοί δυνητικά υπεύθυνοι για την αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ στη ΧΝΝ περιλαμβάνουν τον μειωμένο κεντρικό ντοπαμινεργικό τόνο, τη χαμηλότερη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων, τις αυξημένες στο πλάσμα β-ενδορφίνη και β-λιποτροπίνη, τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στον ορό και τη μειωμένη διαθεσιμότητα ρεναλάσης^{8,43}.

Υπερδραστηριότητα του ΣΡΑΑ

Η υπερβολική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) θεωρείται ότι είναι ένα άλλο σημαντικό μονοπάτι για τη μείωση της αύξησης της ΑΠ, την προαγωγή βλαβών στα όργανα-στόχους και την ανάπτυξη της αντίστασης στα αντιυπερτασικά φάρμακα, ιδιαίτερα στην περίπτωση της ΧΝΝ. Ένας σαφής μηχανισμός μέσα από τον οποίο η περίσσεια αλδοστερόνης προάγει την αντίσταση στα φάρμακα, και ο οποίος ταυτοποιήθηκε λίγο μετά την ανακάλυψη της ίδιας της ορμόνης, είναι η δράση της στον άπω νεφρώνα του νεφρού, μέσω της οποίας ρυθμίζει τον ενδαγγειακό όγκο και προάγει την επαναρρόφιση νατρίου⁴⁴. Η αρχική πεποίθηση ότι η αλδοστερόνη δρα αποκλειστικά σε συγκεκριμένους υποδοχείς στους επιθηλιακούς ιστούς και ρυθμίζει το ισοζύγιο ηλεκτρολυτών και ύδατος μέσω ενός γονιδιακού μηχανισμού έχει αμφισβητηθεί από την απομόνωση υποδοχέων αλατοκορτικοειδών σε μη επιθηλιακούς ιστούς, όπως η καρδιά, τα αγγεία και ο εγκέφαλος, υποδηλώνοντας ότι η αλδοστερόνη προκαλεί τη βλάβη οργάνου-στόχου μέσω μη γονιδιακών μηχανισμών δράσης^{45,46}. Αυτή η άποψη υποστηρίζεται από έναν αριθμό μελετών σε ζώα και σε ανθρώπους που δείχνουν ότι η αλδοστερόνη ασκεί υπερτροφική, υπερπλαστική, προφλεγμονώδη, προθρομβωτική και προϊνωτική δράση σε όργανα-στόχους πέρα από το νεφρό, προκαλώντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειακή φλεγμονή, ίνωση και νέκρωση^{45,46}. Αυτή η παθολογική διαδικασία οδηγεί σε λειτουργικές και δομικές αλλοιώσεις των μικρών και μεγάλων αρτηριών, οδη-

γώντας σε εμμένουσα αύξηση της ΑΠ. Η αναστολή των ανεπιθύμητων δράσεων της αλδοστερόνης στο αγγειακό δίκτυο, μέσω εκλεκτικών ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, όπως είναι η σπειρονολακτόνη και η επλερενόνη, έχει αποκτήσει νέο ενδιαφέρον ως μια νέα θεραπευτική προσέγγιση στην ανθεκτική υπέρταση σε ασθενείς με ή χωρίς ΧΝΝ. Αυτή η άποψη υποστηρίζεται ισχυρά από τα αποτελέσματα της μελέτης ASCOT-BPLA⁴⁷, όπου τέταρτης γραμμής συμπληρωματική θεραπεία με σπειρονολακτόνη χορηγούμενη σε δόση έναρξης 25 mg/ημέρα συνοδεύτηκε από μια μέση μείωση της ΑΠ κατά 21,9/9,5 mmHg για μια μέση διάρκεια θεραπείας 1,3 χρόνια. Υπό στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό, συμπληρωματική θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών θα μπορούσε να είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής θεραπευτική προσέγγιση στην ανθεκτική υπέρταση ακόμη και στη περίπτωση της ΧΝΝ^{48,49}.

Αρτηριακή σκληρία

Ένα τυπικό χαρακτηριστικό της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης στη ΧΝΝ είναι οι μακροπρόθεσμες δομικές μεταβολές στις ελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος. Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν πάχυνση του ινοελαστικού έσω χιτώνα, αποτιάνωση των ελαστικών πετάλων, αυξημένη εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, ελαστινόλυση και αυξημένη περιεκτικότητα σε κολλαγόνο παράλληλα με μειωμένη περιεκτικότητα σε ελαστικές ίνες^{50,51}. Η άποψη ότι η αρτηριακή σκληρία καθιστά την υπέρταση πιο ανθεκτική στην αντιυπερτασική θεραπεία υποστηρίζεται έντονα από μία post-hoc ανάλυση μίας διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης, της μελέτης REASON⁵². Σε αυτή τη μελέτη, 375 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συνδυασμό περινδροπίλης/ινδαπαμίδης (2/0,625 mg ημερησίως) ή ατενολόλη (50 mg ημερησίως) για 12 μήνες. Η μελέτη διαπίστωσε ότι υψηλότερη ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) στην αορτή στο baseline συσχετίστηκε με μικρότερου βαθμού μειώσεις στα επίπεδα της ΑΠ ιατρείου κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Η PWV στην αορτή στο baseline ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της επίτευξης ελέγχου της ΑΠ ύστερα από 12 μήνες θεραπείας⁵². Επιπλέον, μία προοπτική ανάλυση από τη μελέτη Framingham έδειξε ότι η μειωμένη αρτηριακή ευενδοτό-

τητα είναι ένας ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης διάγνωσης υπέρτασης σε βάθος περιόδου 8 ετών παρακολούθησης⁵³. Το αντίστροφο φαινόμενο δεν παρατηρήθηκε, δεδομένου ότι υψηλότερα επίπεδα ΑΠ δεν μπόρεσαν να προβλέψουν μεγαλύτερες αλλαγές στην αρτηριακή σκληρία σε βάθος χρόνου. Ο ρόλος της αρτηριακής σκληρίας ως προγνωστικού δείκτη ανταπόκρισης στην αντιυπερτασική θεραπεία αξιολογήθηκε σε μία post-hoc ανάλυση της τυχαιοποιημένης μελέτης HDPAL (Hypertension in Hemodialysis treated with Lisinopril or Atenolol), η οποία περιέλαβε 200 υπερτασικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με υπερηχογραφικά τεκμηριωμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Σε αντίθεση με τις παρατηρήσεις στο γενικό πληθυσμό, στους υπερτασικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η PWV στην αορτή κατά την έναρξη της δοκιμής δεν μπόρεσε να προβλέψει την προκλήθαισα από τη θεραπεία βελτίωση της 44ωρης περιπατητικής ΑΠ κατά τη διάρκεια 12 μηνών παρακολούθησης⁵⁴.

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η ανισορροπία μεταξύ αγγειοσυσταλτικών που προέρχονται από ενδοθήλιο και αγγειοδιασταλτικών ουσιών υπέρ των πρώτων μπορεί να είναι ένας άλλος μηχανισμός ανθεκτικής υπέρτασης στη ΧΝΝ⁸. Αυτό υποστηρίζεται από μελέτες σε ζώα που έδειξαν ρύθμιση προς τα κάτω της ενδοθηλιακής και επαγόμενης δραστηριότητας της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) σε 5/6 νεφρεκτομηθέντες αρουραίους, μια αλλοίωση που οδήγησε σε εμμένουσα αύξηση της ΑΠ⁵⁵. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα πολλών μηχανισμών, όταν η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη. Ένας από αυτούς τους μηχανισμούς είναι τα υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA) στη ΧΝΝ. Η ADMA είναι ένας ενδογενής αναστολέας της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου, και η συσσώρευσή του οδηγεί στη μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου. Τα υψηλότερα επίπεδα της ADMA προκύπτουν τόσο από την ελαττωμένη ενδοκυττάρια αποδόμηση από τη δεσαμινο-D-αργινίνη υδρολάση καθώς και από τη μειωμένη νεφρική κάθαρση της ADMA, δεδομένου ότι το μόριο αυτό αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς⁵⁶. Εκτός από την προαγωγή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, η ADMA δρα επίσης ως ερέθισμα για αυξημένη παραγωγή προ-φλεγμο-

νωδών μεσολαβητών, όπως η ιντερλευκίνη-6 και προϊνωτικών μοριών όπως ο TGF-β³⁷. Η αυξημένη παραγωγή της ισχυρής ενδογενούς αγγειοσυσταλτικής ουσίας ενδοθηλίνη-1 σε ασθενείς με ΧΝΝ θεωρείται ότι είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας στην παθογένεια της ανθεκτικής υπέρτασης⁵⁸. Οι παθολογικές επιδράσεις της ενδοθηλίνης-1, που περιλαμβάνουν την αγγειοσύσπαση, τη φλεγμονή, την κυτταρική βλάβη και την ίνωση, μεσολαμβάνονται κυρίως από τους υποδοχείς της ενδοθηλίνης-A, οι οποίοι έχουν καταστεί πρόσφατα πολλά υποσχόμενοι θεραπευτικοί στόχοι σε προκλινικές και κλινικές μελέτες⁵⁹. Οι αποκλειστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν σημαντική μείωση της ΑΠ μεταξύ των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, αλλά δεν έχει ειδικά ερευνηθεί ο ρόλος τους στη θεραπεία της οντότητας αυτής σε ασθενείς με ΧΝΝ.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Επιπολασμός

Στο παρελθόν, ο ακριβής επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης στο γενικό υπερτασικό πληθυσμό δεν είχε προσδιορισθεί, δεδομένου ότι οι πληροφορίες σχετικά με την επιδημιολογία της ανθεκτικής υπέρτασης προέρχονταν από έμμεσες πηγές (δηλαδή, παρατηρήσεις σχετικά με τον έλεγχο υπέρτασης από πληθυσμιακές μελέτες, αναδρομικές μελέτες από τριτοβάθμια κέντρα υπέρτασης και επιμέρους αναλύσεις μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στην υπέρταση)⁶⁰⁻⁶⁴. Ο προσδιορισμός της ακριβούς συχνότητας της ανθεκτικής υπέρτασης στην ιδανική περίπτωση θα απαιτούσε κατάλληλα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες όπου υπήρχε υποχρεωτική τιτλοποίηση της αντιυπερτασικής θεραπείας έως τις ανώτατα ανεκτές δόσεις ≥ 3 παραγόντων, μεταξύ των οποίων ένα διουρητικό. Ιδανικά, οι σχετικές μελέτες θα πρέπει να αποκλείουν συχνές αιτίες ψευδοανθεκτικής υπέρτασης (π.χ. φαινόμενο λευκής μπλούζας, μη συμμόρφωση στη θεραπεία κλπ.)³. Πιο πρόσφατα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν διεξαχθεί για να εξακριβωθεί ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης. Τα δεδομένα αυτά συνοψίζονται στον πίνακα 2 και συζητούνται αναλυτικά παρακάτω.

Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης όπου χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρονικοί ιατρικοί φάκελοι από το έτος 2002 έως το 2005 παρείχε την πρώτη άμεση εκτίμηση του επιπολασμού της ανθεκτικής

υπέρτασης στον υπερτασικό πληθυσμό των ΗΠΑ⁶⁵. Σε αυτή την ανάλυση, 9,1% από 29.474 υπερτασικούς συμμετέχοντες (ή 12,1% των ασθενών που έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία) ταξινομήθηκαν ως έχοντες ανθεκτική υπέρταση, σύμφωνα με τον ορισμό της μη ελεγχόμενης ΑΠ $> 140/90$ mmHg, παρά τη χρήση ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού. Ένα άλλο 6% των συμμετεχόντων στη μελέτη είχε μη ελεγχόμενη ΑΠ παρά τη λήψη ≥ 4 αντιυπερτασικών παραγόντων, αλλά όχι διουρητικού. Επιπλέον, περίπου το 29,5% των συμμετεχόντων είχε αρρυθμιστή ΑΠ, χωρίς να λαμβάνει θεραπεία. Από αυτούς, 10-15% θα μπορούσε να έχει ανθεκτική υπέρταση⁶⁵.

Μια μεταγενέστερη μελέτη⁶⁶ είχε στόχο να καθορίσει τον επιπολασμό της ανθεκτικής υπέρτασης στις ΗΠΑ χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της NHANES την περίοδο 2003-2008. Η ανθεκτική υπέρταση στην έρευνα αυτή ορίστηκε ως ΑΠ $> 140/90$ mmHg και αναφερόμενη χρήση > 3 διαφορετικών αντιυπερτασικών φαρμάκων εντός του προηγούμενου μήνα, ή χρήση ≥ 4 αντιυπερτασικών παραγόντων ανεξάρτητα από τις τιμές της ΑΠ. Σε αυτή την ανάλυση, 8,9% των 5.230 συμμετεχόντων (ή 12,8% των υπερτασικών συμμετεχόντων υπό φαρμακευτική θεραπεία) πληρούσαν τα κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης σύμφωνα με τον παραπάνω ορισμό⁶⁶. Πάλι, ένα 30,7% των ασθενών είχε μη ελεγχόμενη ΑΠ χωρίς να λαμβάνει αντιυπερτασική θεραπεία. Υποθέτοντας ότι το 10% των ασθενών αυτών μπορεί να είχε ανθεκτική υπέρταση, ο πραγματικός επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης μπορεί να είναι κατά 3% υψηλότερος, δηλαδή περίπου 12%.

Οι τάσεις στον επιπολασμό της μη ελεγχόμενης υπέρτασης και της ανθεκτικής υπέρτασης κατά τη διάρκεια της περιόδου 1988-2008 στις ΗΠΑ διερευνήθηκαν σε μια άλλη ανάλυση 13.375 υπερτασικών ενηλίκων που συμμετείχαν στις 3 φάσεις της μελέτης NHANES (1988-1994, 1999-2004, 2005-2008)⁶⁷. Η μη ελεγχόμενη υπέρταση ορίστηκε ως ΑΠ $> 140/90$ mmHg σε υπερτασικούς που λάμβαναν θεραπεία, και η ανθεκτική υπέρταση ορίστηκε ως μη ελεγχόμενη υπέρταση σε ασθενείς υπό θεραπεία παρά την αναφερόμενη χρήση ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια του προηγούμενου μήνα. Το ποσοστό της μη ελεγχόμενης υπέρτασης μειώθηκε από 73,2% κατά την περίοδο 1988-1994, σε 52,5% την περίοδο 1999-2004. Αντιθέτως, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης

Πίνακας 2. Επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης στο γενικό υπερτασικό πληθυσμό

Ταυτότητα της μελέτης	Χαρακτηριστικά του πληθυσμού	Ορισμός της ανθεκτικής υπέρτασης	Εκτιμήσεις για τον επιπολασμό
McAdam-Marx et al. ⁶⁵ Clin Ther 2009	29.474 ενήλικες στις ΗΠΑ με διάγνωση υπέρτασης καταχωρισμένοι στο Γενικό Ηλεκτρονικό Ιατρικό Μητρώο	Μη ελεγχόμενη ΑΠ >140/90 mmHg (ή >130/80 mmHg για τα άτομα με διαβήτη ή ΧΝΝ) με ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου ενός θειαζιδικού	Συνολικά 2.640 από 29.474 υπερτασικούς ασθενείς (9,1%) ταξινομήθηκαν ως έχοντες ανθεκτική υπέρταση
Pershell et al. ⁶⁶ Hypertension 2011	5.230 υπερτασικοί ενήλικες στις ΗΠΑ συμμετέχοντες στη 2003-2008 NHANES βάση δεδομένων	Μη ελεγχόμενη ΑΠ >140/90 mmHg με ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα κατά τον προηγούμενο μήνα ή αναφερόμενη χρήση ≥ 4 αντιυπερτασικών φαρμάκων, ανεξάρτητα από την ΑΠ	Συνολικά 539 από 5.230 υπερτασικούς ασθενείς (8,9%) πληρούσαν τα κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης
Egan et al. ⁶⁷ Circulation 2011	13.375 υπερτασικοί ενήλικες στις ΗΠΑ από τη βάση δεδομένων NHANES για τις 3 χρονικές περιόδους (1988-1994, 1999-2004, 2005-2008)	Μη ελεγχόμενη ΑΠ >140/90 mmHg με ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα κατά τον προηγούμενο μήνα ή αναφερόμενη χρήση ≥ 4 αντιυπερτασικών φαρμάκων, ανεξάρτητα από την ΑΠ	5,5% όλων των υπερτασικών την περίοδο 1988-1994, 8,5% όλων των υπερτασικών την περίοδο 1999-2004, και 11,8% όλων των υπερτασικών την περίοδο 2005-08 είχαν ανθεκτική υπέρταση
Brambilla et al. ⁶⁹ J Hypertens 2013	1.312 υπερτασικοί συμμετέχοντες υπό φαρμακευτική θεραπεία από τη μελέτη BP-CARE	Μη ελεγχόμενη ΑΠ >140/90 mmHg παρά την ταυτόχρονη χρήση ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων ή χρήση ≥ 4 αντιυπερτασικών φαρμάκων, ανεξάρτητα από την ΑΠ	Ένα σύνολο 255 ασθενών (19,4% των υπερτασικών ασθενών υπό θεραπεία) ταξινομήθηκαν ως ανθεκτικοί υπερτασικοί
Sim et al. ⁶⁸ Mayo Clin Proc 2013	470.386 υπερτασικοί συμμετέχοντες στο σύστημα υγείας Kaiser Permanente της Νότιας Καλιφόρνιας κατά τη περίοδο 2006-2007	Μη ελεγχόμενη ΑΠ >140/90 mmHg παρά τριπλή αντιυπερτασική θεραπεία ή τρέχουσα χρήση ≥ 4 αντιυπερτασικών φαρμάκων ανεξαρτήτως του ελέγχου της ΑΠ	Συνολικά 60.327 συμμετέχοντες (12,8% όλων των υπερτασικών) ή 15,3% εκείνων που ελάμβαναν αντιυπερτασικά φάρμακα πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης
Weitzman et al. ⁷⁰ Hypertension 2014	172.432 υπερτασικοί ασθενείς που ανήκουν στο Σύστημα Υγειονομικής Περίθαλψης Μακάμπι στο Ισραήλ	Μη ελεγχόμενη ΑΠ >140/90 mmHg, παρά τη θεραπεία με ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα στις μέγιστες ανεκτές δόσεις, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού	0,86% του συνολικού υπερτασικού πληθυσμού (ή 2,26% των υπερτασικών με μη ελεγχόμενη ΑΠ) είχαν ανθεκτική υπέρταση

Συντομογραφίες: ΗΠΑ = Ηνωμένες Πολιτείες, ΑΠ = αρτηριακή πίεση, ΧΝΝ = Χρόνια Νεφρική Νόσος, BP-CARE = Blood Pressure control rate and Cardiovascular Risk profile study

(που εκφράζεται ως ποσοστό των υπερτασικών υπό φαρμακευτική θεραπεία) παρουσίασε ανοδική τάση από 15,9% κατά την περίοδο 1988-1994 σε 28,0% την περίοδο 2005-2008⁶⁷. Όταν ασθενείς με ελεγχόμενη ΑΠ που λάμβαναν θεραπεία με ≥ 4 αντιυπερτασικά φάρμακα θεωρήθηκαν επίσης ότι πάσχουν από ανθεκτική υπέρταση, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης μεταξύ όλων των ενήλικων υπερτασικών συμμετεχόντων στις έρευνες

NHANES στις ΗΠΑ ήταν 5,5% κατά την περίοδο 1988-2004, αυξήθηκε στο 8,5% την περίοδο 1999-2004 και έφτασε στο 11,8% την περίοδο 2005-2008.

Η μεγαλύτερη έρευνα εγκάρσιας τομής με στόχο την εκτίμηση της συχνότητας της ανθεκτικής υπέρτασης στις ΗΠΑ⁶⁸ χρησιμοποίησε δεδομένα από 470.386 υπερτασικούς ασθενείς που συμμετείχαν στο σύστημα υγείας Kaiser Permanente της Νότιας Καλιφόρνιας κατά τη περίοδο 2006-2007.

Ορίζοντας ανθεκτική υπέρταση την ΑΠ >140/90 mmHg, παρά τη χρήση τριπλής αντιυπερτασικής θεραπείας ή χρήση ≥ 4 αντιυπερτασικών φαρμάκων ανεξάρτητα από τον έλεγχο της ΑΠ, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι 12,8% όλων των υπερτασικών (ή 15,3% εκείνων που λάμβαναν αντιυπερτασικά φάρμακα) πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια αυτής της οντότητας⁶⁸. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι τα ποσοστά της συμμόρφωσης στην αντιυπερτασική αγωγή ήταν υψηλότερα μεταξύ των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση έναντι εκείνων με ελεγχόμενη υπέρταση.

Στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό της ανθεκτικής υπέρτασης στην Ευρώπη παρασχέθηκαν από τη μελέτη BP-CARE⁶⁹. Μεταξύ 1.312 υπερτασικών συμμετεχόντων που ελάμβαναν φαρμακευτική θεραπεία, 255 (19,4% της κοόρτης) κατηγοριοποιήθηκαν ως πάσχοντες από ανθεκτική υπέρταση σύμφωνα με τον ορισμό της μη ελεγχόμενης ΑΠ >140/90 mmHg παρά την παράλληλη χρήση ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων ή χρήση ≥ 4 αντιυπερτασικών φαρμάκων ανεξάρτητα από τα επίπεδα της ΑΠ⁶⁹. Μια άλλη πρόσφατη έρευνα στο Ισραήλ που ενσωμάτωσε δεδομένα από 172.432 υπερτασικούς ασθενείς έδειξε ότι το 0,86% του συνολικού πληθυσμού των υπερτασικών (ή 2,26% των υπερτασικών με μη ελεγχόμενη ΑΠ) είχαν ανθεκτική υπέρταση⁷⁰. Ανθεκτική υπέρταση ορίστηκε η μη ελεγχόμενη ΑΠ >140/90 mmHg, παρά τη θεραπεία με ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα στις μέγιστες ανεκτές δόσεις, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού, κατά τη

διάρκεια του προηγούμενου μήνα από τη μέτρηση της ΑΠ. Όταν πραγματοποιήθηκε ανάλυση λαμβάνοντας υπόψη τα συνταγογραφούμενα αντιυπερτασικά φάρμακα κατά τη διάρκεια των 2 τελευταίων μηνών, ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης αυξήθηκε στο 1,24% του συνολικού πληθυσμού υπερτασικών (ή 3,24% εκείνων με μη ελεγχόμενη ΑΠ)⁷⁰. Αυτές οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της ανθεκτικής υπέρτασης είναι πολύ χαμηλότερες από ό,τι έχει αναφερθεί στο παρελθόν. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι ασθενείς με ελεγχόμενη υπέρταση υπό αγωγή με ≥ 4 παράγοντες δεν περιλήφθηκαν σε εκείνους με ανθεκτική υπέρταση σε αυτήν τη μελέτη.

Αναφορικά με τον επιπολασμό της ανθεκτικής υπέρτασης στη ΧΝΝ, μια αναδρομική μελέτη 300 ασθενών που παραπέμφθηκαν σε μία νεφρολογική κλινική στην Ιταλία έδειξε ότι ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης αυξήθηκε από 26% έως 38% μετά τους πρώτους 6 μήνες της τυπικής νεφρολογικής φροντίδας⁷¹. Η παρατήρηση αυτή δεν θα πρέπει να θεωρηθεί ότι έχει αιτιολογική συσχέτιση, δεδομένου ότι απλά η εντατικοποίηση της αντιυπερτασικής θεραπείας μπορεί να συμβάλει στη διαπίστωση της ανθεκτικής υπέρτασης, ακόμα και όταν η ΑΠ ελέγχεται ανεπαρκώς.

Δύο πρόσφατες μελέτες με πιο ακριβή μεθοδολογία προήγαγαν τις γνώσεις μας σχετικά με τον επιπολασμό της ανθεκτικής υπέρτασης στους ασθενείς με ΧΝΝ (Πίνακας 3). Η πρώτη ήταν μια ανάλυση ενός πληθυσμιακού δείγματος υπερτασι-

Πίνακας 3. Επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Ταυτότητα της μελέτης	Χαρακτηριστικά του πληθυσμού	Ορισμός της ανθεκτικής υπέρτασης	Εκτιμήσεις για τον επιπολασμό
Tanner et al. ⁷² cJASN 2013	10.700 υπερτασικοί ενήλικες στις ΗΠΑ συμμετέχοντες στη μελέτη REGARDS	Μη ελεγχόμενη ΑΠ >140/90 mmHg με ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα ή χρήση >4 αντιυπερτασικών φαρμάκων, ανεξάρτητα από την ΑΠ	15,8% για eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² , 24,9% για eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ² 33,4% για eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ²
De Nicola et al. ¹⁰ JACC 2013	436 υπερτασικοί ασθενείς με ΧΝΝ, οριζόμενοι ως έχοντες ΑΠ ιατρείου >130/80 mmHg και eGFR <60 ml/min/1,73 m ² ή eGFR μεταξύ 60-90 ml/min/1,73 m ² και λευκοματουρία >300 mg/ημέρα	Μη ελεγχόμενη ΑΠ >130/80 mmHg με ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού, ή >4 φάρμακα και περιπατητική ΑΠ >125/75 mmHg	Συνολικά 100 από τους 436 ασθενείς (22,9%) πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης

Συντομογραφίες: REGARDS = Geographic and Racial Differences in Stroke Study. ΑΠ = αρτηριακή πίεση, ΧΝΝ = Χρόνια Νεφρική Νόσος, eGFR = εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

κών ενηλίκων στις ΗΠΑ που συμμετείχαν στη μελέτη REGARDS κατά την περίοδο 2003-2007⁷². Ανθεκτική υπέρταση ορίστηκε ως η μη ελεγχόμενη ΑΠ >140/90 mmHg, παρά τη χρήση >3 αντιυπερτασικών φαρμάκων ή θεραπεία με ≥ 4 παράγοντες ανεξαρτήτως των επιπέδων της ΑΠ. Η αρχική μελέτη REGARDS σχεδιάστηκε να περιλάβει 15.277 συμμετέχοντες με ιστορικό υπέρτασης υπό αγωγή με ≥ 1 αντιυπερτασικό φάρμακο. Στην τελική κοόρτη των 10.700 επιλέξιμων ασθενών για τον προσδιορισμό της ανθεκτικής υπέρτασης, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης ήταν 15,8% μεταξύ εκείνων με eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², αλλά 24,9% μεταξύ εκείνων με eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² (στάδιο 3Α ΧΝΝ) και 33,4% μεταξύ εκείνων με eGFR <45 ml/min/1,73 m² (στάδιο 3Β ΧΝΝ ή πιο προχωρημένη ΧΝΝ). Όταν οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα επίπεδα της λευκωματουρίας, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης ήταν 12,1%, 20,8%, 27,7% και 48,3% για λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ACR <10, 10-29, 30-299, και ≥ 300 mg/g, αντίστοιχα⁷². Πρέπει να σημειωθεί ότι παρόλο που η μελέτη παρείχε σημαντικές πληροφορίες, τα αναφερόμενα ποσοστά ανθεκτικής υπέρτασης, ακόμη και όταν ήταν σημαντικά υψηλότερα απ' ό,τι στις άλλες αναφορές, ενδέχεται να υποεκτιμούν τον ακριβή επιπολασμό για δύο λόγους: πρώτον, στην εποχή της μελέτης, το προτεινόμενο από τις κατευθυντήριες οδηγίες όριο για μείωση της ΑΠ στη ΧΝΝ ήταν 130/80 mmHg στο ιατρείο. Δεύτερον, η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε καταγραφές της ΑΠ στο σπίτι, για τις οποίες τα προτεινόμενα όρια για την αξιολόγηση του ελέγχου της ΑΠ είναι χαμηλότερα από εκείνα στο ιατρείο⁷³.

Μια άλλη προοπτική μελέτη παρατήρησης που περιέλαβε 436 ασθενείς με υπέρταση και ΧΝΝ παρακολουθούμενους σε 4 εξωτερικά νεφρολογικά ιατρεία στην Ιταλία κατά την περίοδο 2003-2005 χρησιμοποίησε παράλληλα μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο και 24ωρη περιπατητική καταγραφή προκειμένου να καθορίσει την επίδραση του φαινομένου λευκής μπλουζας στην εκτίμηση του επιπολασμού της ανθεκτικής υπέρτασης¹⁰. Κατά την έναρξη, οι συμμετέχοντες στη μελέτη ταξινομήθηκαν σε 4 διαφορετικές κατηγορίες με βάση τη φυσιολογική ή υψηλή περιπατητική ΑΠ, σύμφωνα με το όριο 125/75 mmHg για τη μέση 24ωρη περιπατητική ΑΠ, και την απουσία ή την παρουσία ανθεκτικής υπέρτασης, που ορίζεται ως ΑΠ στο ιατρείο >130/80 mmHg, παρά τη χρήση ≥ 3 αντιυπερτασι-

κών φαρμάκων στις μέγιστες δόσεις, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι οι 100 από τους 436 συμμετέχοντες (22,9%) είχαν πραγματική ανθεκτική υπέρταση με υψηλή περιπατητική ΑΠ και 31 συμμετέχοντες είχαν ψευδοανθεκτική υπέρταση λευκής μπλουζας (7,1%). Άλλοι 187 συμμετέχοντες (42,9%) υψηλή περιπατητική ΑΠ χωρίς ανθεκτική υπέρταση σύμφωνα με τις μετρήσεις στο ιατρείο, και 118 ασθενείς (27,1%) είχαν ελεγχόμενη υπέρταση (δηλαδή, φυσιολογική ΑΠ ιατρείου και περιπατητική ΑΠ)¹⁰. Από τη δημοσίευση αυτής της μελέτης, το όριο για τη διάγνωση της υπέρτασης σε ΧΝΝ έχει αλλάξει σε 140/90 mmHg. Έτσι, οι εκτιμήσεις που παρέχονται μπορεί να είναι χαμηλότερες, εάν χρησιμοποιηθούν τα νέα όρια.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοόρτης με σκοπό να αξιολογηθεί η επίπτωση της ανθεκτικής υπέρτασης σε άτομα επαρκώς θεραπευόμενα, περιέλαβε 205.750 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα υπέρταση που συμμετείχαν σε 2 προγράμματα υγείας από το μητρικό του Δικτύου Καρδιαγγειακής Υγείας στις ΗΠΑ κατά την περίοδο 2002-2006⁹. Για μία περίοδο παρακολούθησης 1,5 έτους, συνολικά 42.474 ασθενείς (20,6% της αρχικής μελέτης κοόρτης) ελάμβαναν ≥ 3 αντιυπερτασικούς παράγοντες για τουλάχιστον 1 μήνα. Μετά τον αποκλεισμό εκείνων που ήταν μη συμμορφωμένοι, οι ερευνητές έδειξαν ότι 1,5 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας, 1 στους 50 ασθενείς κατέστησαν ανθεκτικοί στη θεραπεία με βάση τον ορισμό της Αμερικανικής Καρδιολογικής Ένωσης (AHA), ως έχοντες μη ελεγχόμενη ΑΠ >140/90 mmHg λαμβάνοντας 3 φάρμακα ή ελεγχόμενη ΑΠ υπό τουλάχιστον 4 αντιυπερτασικά φάρμακα. Αυτό ανέρχεται σε ποσοστό επίπτωσης για την ανθεκτική υπέρταση 1,9% με μέσο χρόνο παρακολούθησης 1,5 έτος (0,7 περιπτώσεις ανά ανθρωπο-έτος παρακολούθησης)⁹. Με πιο εκτεταμένη παρακολούθηση, είναι πιθανό ότι η επίπτωση θα ήταν ακόμη υψηλότερη, όσο τα φάρμακα τιτλοποιούνται περαιτέρω για τους υπόλοιπους ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Στην περίπτωση της ΧΝΝ θα μπορούσε να υποθεθεί ότι το ποσοστό επίπτωσης της ανθεκτικής υπέρτασης μπορεί να είναι ακόμη υψηλότερο. Ωστόσο, δεν υπάρχει καμία μελέτη για να εκτιμηθεί η επίπτωση της ανθεκτικής υπέρτασης στη ΧΝΝ μέχρι σήμερα.

Μία post-hoc ανάλυση των δεδομένων από 3.666 υπερτασικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη αγωγή, που συμμετείχαν στη μελέτη ASCOT παρείχε πρόσθετα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την επίπτωση της ανθεκτικής υπέρτασης⁷⁴. Στη μελέτη ASCOT, 19.257 υπερτασικοί ασθενείς με ≥ 3 άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ατενολόλη προσθέτοντας ένα θειαζιδικό διουρητικό ή αμιλοδιπίνη προσθέτοντας περινδρόπιλη. Ο ορισμός της μη ελεγχόμενης ΑΠ ($> 140/90$ mmHg) υπό θεραπεία με ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης. Μεταξύ των υπερτασικών ασθενών άνευ προηγούμενης αγωγής, το 33% (και ανάμεσα σε όλους τους συμμετέχοντες το 50%) παρουσίασε ανθεκτική υπέρταση κατά τη διάρκεια ενός μέσου διαστήματος παρακολούθησης 5,3 και 4,8 έτη, αντίστοιχα (ποσοστά επίπτωσης 75,2 και 129,7 περιπτώσεις ανά 1.000 ανθρωπο-έτη, αντίστοιχα)⁷⁴. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αμιλοδιπίνη σε σχέση με ατενολόλη, εκείνοι που προηγουμένως λάμβαναν ασιπρίνη και εκείνοι που τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν ανθεκτική υπέρταση κατά τη διάρκεια της δοκιμής⁷⁴, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αρχική θεραπευτική προσέγγιση μετά τη διάγνωση της υπέρτασης, μπορεί να έχει σημασία για τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικής υπέρτασης.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Σε σύγκριση με τους ασθενείς που επιτυγχάνουν επαρκή έλεγχο της ΑΠ με λιγότερα από 3 αντιυπερτασικά φάρμακα, αν η ανθεκτική υπέρταση καθυστερηθεί παρουσιάζει ανεξάρτητη προγνωστική συσχέτιση με καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα είναι ένα ζήτημα που παρέμενε ασαφές μέχρι πρόσφατα. Εκτός από τον καρδιο-νεφρικό κίνδυνο που οφείλεται στο βαθμό αύξησης της ΑΠ^{1,75}, αρκετά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η ανθεκτική υπέρταση σχετίζεται επίσης με ένα συνδυασμό άλλων παραγόντων κινδύνου, που μπορούν να αυξήσουν περαιτέρω τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Επιδημιολογικές μελέτες παρείχαν στοιχεία ότι οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση έχουν εκσεσημασμένη βλάβη οργάνων-στόχων, μεγαλύτερο αριθμό συνοδών νοσημάτων και υψηλότερο ποσοστό τεκμηριωμένης καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με εκείνους με ελεγχόμενη υπέρταση⁷⁶⁻⁷⁸. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η

ανθεκτική υπέρταση συσχετίζεται με υψηλότερες τιμές περιπατητικής ΑΠ, non-dipping πρότυπο νυχτερινής ΑΠ και υψηλότερο δείκτη περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας⁷⁹⁻⁸¹, παράγοντες που συνδέονται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Τα τελευταία χρόνια, προοπτικές μελέτες παρατήρησης που αξιολόγησαν «σκληρά» καρδιαγγειακά και νεφρικά καταληκτικά σημεία έχουν παράσχει πρόσθετα δεδομένα που στηρίζουν την ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση της ανθεκτικής υπέρτασης με δυσμενείς εκβάσεις. Στην προαναφερθείσα μελέτη των Daugherty και συν.⁹, μετά τον αποκλεισμό ασθενών με γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, οι ασθενείς που ανέπτυξαν ανθεκτική υπέρταση ήταν πιο πιθανό να φτάσουν στην προκαθορισμένη σύνθετη έκβαση που αποτελείται από θνητότητα από κάθε αίτιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή ΧΝΝ κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 3,8 ετών [μη σταθμισμένο Hazard Ratio (HR): 1,54, 95% Confidence Interval (CI): 1,40-1,69]⁹. Μετά την προσαρμογή για διάφορους παράγοντες κινδύνου, η ανθεκτική υπέρταση παρέμεινε σημαντικά συσχετισμένη με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα (σταθμισμένο HR: 1,47, 95% CI: 1,33-1,62).

Η συσχέτιση της ανθεκτικής υπέρτασης με τα καρδιαγγειακά συμβάματα ερευνήθηκε σε μια προοπτική μελέτη 53.530 υπερτασικών ασθενών με υποκλινική ή εγκατεστημένη αθηροεμβολική νόσο⁸². Σε αυτή την ανάλυση, οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση κατά την έναρξη παρουσίασαν 11% υψηλότερο κίνδυνο να φθάσουν το σύνθετο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του εγκεφαλικού επεισοδίου σε 4 χρόνια παρακολούθησης (HR: 1,11, 95% CI: 1,02-1,20, P=0,017). Οι νοσηλείες οφειλόμενες σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν επίσης υψηλότερες μεταξύ των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση σε σύγκριση με εκείνους με ελεγχόμενη υπέρταση⁸². Ο πιθανός ρόλος της ανθεκτικής υπέρτασης ως προγνωστικού δείκτη εξέλιξης νεφρικής βλάβης διερευνήθηκε σε μια προοπτική ανάλυση 9.974 υπερτασικών ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη REGARDS⁸³. Μετά την προσαρμογή για διάφορους παράγοντες κινδύνου, οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση είχαν 6,3 φορές υψηλότερο κίνδυνο για πρωτοεμφανιζόμενη ΧΝΝ τελικού σταδίου κατά τη διάρκεια της μελέτης (HR: 6,32, 95% CI: 4,30-9,30)⁸³.

Στη συνέχεια, η προγνωστική σημασία της ανθεκτικής υπέρτασης για τα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα διερευνήθηκε σε post-hoc αναλύσεις 2 τυχαιοποιημένων μελετών στην υπέρταση. Η πρώτη ενσωμάτωσε στοιχεία από 14.867 υπερτασικούς ασθενείς, που συμμετείχαν στη μελέτη ALLHAT⁸⁴. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη που δεν είχαν πετύχει την ΑΠ στόχο ενόσω λάμβαναν ≥ 3 κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων ή λάμβαναν ≥ 4 κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έχοντας ελεγχόμενη ΑΠ κατά τη διάρκεια των 2 ετών μελέτης ALLHAT ταξινομήθηκαν στην ομάδα της ανθεκτικής υπέρτασης. Μετά την προσαρμογή για διάφορους παράγοντες κινδύνου, οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση έναντι εκείνων με ελεγχόμενη υπέρταση είχαν 30% υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας από κάθε αιτία (HR: 1,30, 95% CI: 1,11-1,52), 44% υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (HR: 1,44, 95% CI: 1,18-1,76), 57% υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 1,57, 95% CI: 1,18-2,08), 88% υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας (HR: 1,88, 95% CI: 1,52-2,34), και 95% υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ τελικού σταδίου (HR: 1,95, 95% CI: 1,11-3,41) μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης.⁸⁴ Στη δεύτερη ανάλυση, 17.190 υπερτασικοί ασθενείς με στεφανιαία νόσο που συμμετείχαν στη μελέτη INVEST ταξινομήθηκαν ως έχοντες ελεγχόμενη, μη ελεγχόμενη και ανθεκτική υπέρταση σύμφωνα με τα επίπεδα ΑΠ που είχαν επιτευχθεί υπό θεραπεία κατά την επίσκεψη αμέσως πριν από ένα συμβάν⁸⁵. Ανθεκτική υπέρταση ορίστηκε ως η μη ελεγχόμενη ΑΠ $> 140/90$ mmHg υπό τριπλή αντιυπερτασική θεραπεία ή σε κάθε ασθενή που λάμβανε τουλάχιστον 4 αντιυπερτασικά φάρμακα, ανεξάρτητα από τη ρύθμιση της ΑΠ. Σε σύγκριση με την ελεγχόμενη υπέρταση, η ανθεκτική υπέρταση ανεξάρτητα συσχετίστηκε με 27% υψηλότερο κίνδυνο για το σύνθετο καταληκτικό σημείο της πρώτης εμφάνισης θανάτου από κάθε αιτία, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 1,27, 95% CI: 1,13-1,43)⁸⁵.

Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης στη ΧΝΝ διερευνήθηκε κατά τη διάρκεια μιας προοπτικής μελέτης 436 υπερτασικών ασθενών με ΧΝΝ για μια μέση περίοδο παρακολούθησης 52 μηνών¹⁰. Η μελέτη είχε μία σύνθετη καρδιαγγειακή έκβαση καρδιαγγειακού θανάτου ή μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάντος που απαιτεί νοσηλεία (έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επει-

σόδιο, επαναγγείωση, περιφερική αγγειακή νόσος και μη τραυματικός ακρωτηριασμός) και ένα σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο εξέλιξης σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοκάθαρση ή θάνατο. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η αυξημένη ΑΠ είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής εξέλιξης της νεφρικής βλάβης στη ΧΝΝ, δεν ήταν έκπληξη ότι οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση είχαν προσαρμοσμένο διπλάσιο κίνδυνο επίτευξης του σύνθετου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου (HR: 1,98, 95% CI: 1,14-3,13) και 2,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο επίτευξης του νεφρικού τελικού σημείου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (HR: 2,66, 95% CI: 1,62-4,37) σε σύγκριση με τους υπερτασικούς με ελεγχόμενη υπέρταση¹⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανθεκτική υπέρταση είναι ένα αυξανόμενο κλινικό πρόβλημα που βασίζεται σε μετρήσεις ιατρείου και εκτιμάται ότι επηρεάζει περίπου 9-12% των υπερτασικών στο γενικό πληθυσμό. Μολονότι η ΧΝΝ θεωρείται από καιρό ως μία σημαντική αιτία ανθεκτικής υπέρτασης, η επιδημιολογία και η παθογένεια αυτού του φαινομένου στη ΧΝΝ ήταν πλημμελώς μελετημένες μέχρι πρόσφατα. Τα τελευταία χρόνια, επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης είναι πολύ υψηλότερος στη ΧΝΝ από ό,τι στο γενικό υπερτασικό πληθυσμό, πλήττοντας περίπου το 20-35% των ασθενών με ΧΝΝ. Συγκεκριμένοι μηχανισμοί που σχετίζονται με τη μειωμένη νεφρική λειτουργία, όπως η μεγαλύτερη δυσκολία στην απέκκριση του ημερησίου προσλαμβανόμενου νατρίου, η υπερβολική ενεργοποίηση του ΣΝΣ και του ΣΡΑΑ, η αρτηριακή σκληρία και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, θεωρούνται ότι είναι κύριοι παράγοντες στην παθογένεια της ανθεκτικής υπέρτασης στη ΧΝΝ. Επιπλέον, προοπτικές μελέτες παρατήρησης κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών έχουν δείξει ότι η ανθεκτική υπέρταση έχει μία ανεξάρτητη προγνωστική συσχέτιση με δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα και με ταχύτερη εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου. Προτού τεθεί η διάγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης, η προσεκτική εξέταση και ο αποκλεισμός παραγόντων που σχετίζονται με ψευδο-αντίσταση, κυρίως η μη συμμόρφωση στη θεραπεία και το φαινόμενο λευκής μπλούζας, είναι απαραίτητα βήματα της διαγνωστικής προσέγγισης. Επιδημιολογικές μελέτες που θα λαμβάνουν υπόψη την ψευδοανθεκτική υπέρταση είναι αναγκαίες προκει-

μένου να διευκρινιστούν ο ακριβής επιπολασμός, η επίπτωση και η προγνωστική σημασία της πραγματικά ανθεκτικής υπέρτασης στη ΧΝΝ.

SUMMARY

Papakonstantinou E, Champidou E, Pikilidou MI, Georgianos PI, Zebekakis PE
Epidemiology and pathogenesis of resistant hypertension in CKD

Arterial Hypertension 2018; 27: 35-49.

Resistant hypertension, currently defined as inability to achieve adequate blood pressure (BP) control despite proper use of ≥ 3 antihypertensive medications including a diuretic, is a common disorder with an estimated prevalence of around 9-12% in the general hypertensive population. Although chronic kidney disease (CKD) has long been considered as a major underlying cause of resistance to antihypertensive therapy, only recent epidemiological data indicate a prevalence of resistant hypertension of about 20-35% among people with CKD. This higher burden of resistant hypertension in the CKD setting may be attributable to specific CKD-related factors, such as impaired handling of sodium balance by the kidney, excessive activation of the sympathetic nervous system, arterial stiffness and endothelial dysfunction. Importantly, recent prospective observational studies have provided evidence suggesting that resistant hypertension is strongly associated with elevated risks for adverse cardiovascular outcomes and progression to end-stage-renal-disease both in the general hypertensive population and in CKD. Before making the diagnosis of resistant hypertension, common factors related to pseudo-resistance need to be excluded. Performing ambulatory BP monitoring in the diagnostic approach of a patient presenting with resistant hypertension is of particular value in an attempt to exclude the white-coat phenomenon, a common cause of pseudo-resistance among CKD individuals. This chapter discusses the prevalence, incidence and prognostic significance of resistant hypertension and provides insights on the complex mechanistic background of this clinical entity in people with CKD.

Key-words: resistant hypertension, prevalence, incidence, prognosis, chronic kidney disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. 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: 2560-72.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403-19.
- Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension – its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 51-8.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 239-44.
- Sarafidis PA, Bakris GL. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 130-9.
- Sarafidis PA, Georgianos PI, Zebekakis PE. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population. *Semin Nephrol* 2014; 34: 483-91.
- Drexler YR, Bomback AS. Definition, identification and treatment of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1327-35.
- Townsend RR. Pathogenesis of drug-resistant hypertension. *Semin Nephrol* 2014; 34: 506-13.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Masoudi F, Margolis K, O'Connor P, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635-42.
- De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2461-7.
- Irvin MR, Shimbo D, Mann DM, Reynolds K, Krousel-Wood M, Limdi NA, et al. Prevalence and correlates of low medication adherence in apparent treatment-resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 694-700.
- Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifiro G, Cricelli C, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005; 23: 2093-100.
- Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005; 23: 2101-7.
- Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31(4): 766-74.
- Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 62: 218-25.
- Burnier M, Schneider MP, Chioloro A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens* 2001; 19: 335-41.
- Bangalore S, Ley L. Improving treatment adherence to antihypertensive therapy: the role of single-pill combinations. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 345-55.
- Salahuddin A, Mushtaq M, Materson BJ. Combination therapy for hypertension 2013: An update. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7: 401-7.
- Pickering TG, Gerin W, Schwartz AR. What is the

- white-coat effect and how should it be measured? *Blood Press Monit* 2002; 7: 293-300.
20. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens* 2005; 18: 1534-40.
 21. Obara T, Ohkubo T, Mano N, Yaegashi N, Kuriyama S, Imai Y. Subtypes of resistant hypertension based on out-of-office blood pressure measurement. *Hypertension* 2011. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178996.
 22. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898-902.
 23. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, Segura J, de la Cruz JJ, Banegas JR, et al. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: A 5,693-patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 285-94.
 24. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354: 2368-74.
 25. Boggia J, Li Y, Thijs L, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219-29.
 26. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2009; 169: 874-80.
 27. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20: 2183-9.
 28. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354: 2368-74.
 29. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V, et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 744-52.
 30. Agarwal R. Resistant hypertension and the neglected antihypertensive: sodium restriction. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4041-5.
 31. Graves JW, Bloomfield RL, Buckalew VM. Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy. *Am J Med Sci* 1989; 298: 361-5.
 32. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; 54: 475-81.
 33. Dhaun N, Macintyre IM, Melville V, Lilitkarntakul P, Johnston NR, Goddard J, et al. Blood pressure-independent reduction in proteinuria and arterial stiffness after acute endothelin-a receptor antagonism in chronic kidney disease. *Hypertension* 2009; 54: 113-9.
 34. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 1063-8.
 35. Lang CC, Rahman AR, Balfour DJ, Struthers AD. The differential effects of circulating norepinephrine and neuronally released norepinephrine on sodium excretion in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 514-22.
 36. Lang CC, Rahman AR, Balfour DJ, Struthers AD. Effect of noradrenaline on renal sodium and water handling in euhydrated and overhydrated man. *Clin Sci (Lond)* 1993; 85: 487-94.
 37. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 243-57.
 38. Katholi RE. Renal nerves and hypertension: an update. *Fed Proc* 1985; 44: 2846-50.
 39. Calaresu FR, Ciriello J. Renal afferent nerves affect discharge rate of medullary and hypothalamic single units in the cat. *J Auton Nerv Syst* 1981; 3: 311-20.
 40. Faber JE, Brody MJ. Afferent renal nerve-dependent hypertension following acute renal artery stenosis in the conscious rat. *Circ Res* 1985; 57: 676-88.
 41. Bigazzi R, Kogosov E, Campese VM. Altered norepinephrine turnover in the brain of rats with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1901-7.
 42. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992 December 31; 327(27): 1912-8.
 43. Ziakas A, Gossios T, Doumas M, Karali K, Megarisiotou A, Stiliadis I. The pathophysiological basis of renal nerve ablation for the treatment of hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 2014 January; 12(1): 23-9.
 44. LUETSCHER JA, Jr., JOHNSON BB. Observations on the sodium-retaining corticoid (aldosterone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and edema. *J Clin Invest* 1954 November; 33(11): 1441-6.
 45. Duprez DA. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007 January; 9(1 Suppl 1): 13-8.
 46. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)* 2007 September; 113(6): 267-78.
 47. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007 April; 49(4): 839-45.
 48. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *Am J Nephrol* 2009; 30(5): 418-24.
 49. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2012 August; 26(8): 502-6.
 50. Georgianos PI, Sarafidis PA, Liakopoulos V. Arterial Stiffness: A Novel Risk Factor for Kidney Injury Progression? *Am J Hypertens* 2015 February 15.
 51. Briet M, Pierre B, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012 August; 82(4): 388-400.
 52. Protogerou A, Blacher J, Stergiou GS, Achimastos A, Safar ME. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study. *J Am Coll Cardiol* 2009 February 3; 53(5): 445-51.
 53. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012 September 5; 308(9): 875-81.
 54. Georgianos PI, Agarwal R. Aortic Stiffness, Ambulatory Blood Pressure, and Predictors of Response to Antihypertensive Therapy in Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2015 August; 66(2): 305-12.

55. Vaziri ND, Ni Z, Wang XQ, Oveisi F, Zhou XJ. Down-regulation of nitric oxide synthase in chronic renal insufficiency: role of excess PTH. *Am J Physiol* 1998 April; 274(4 Pt 2): F642-F649.
56. Raptis V, Kapoulas S, Grekas D. Role of asymmetrical dimethylarginine in the progression of renal disease. *Nephrology (Carlton)* 2013 January; 18(1): 11-21.
57. Schepers E, Barreto DV, Liabeuf S, et al. Symmetric dimethylarginine as a proinflammatory agent in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 October; 6(10): 2374-83.
58. Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 April; 17(4): 943-55.
59. Laffin LJ, Bakris GL. Endothelin Antagonism and Hypertension: An Evolving Target. *Semin Nephrol* 2015 March; 35(2): 168-75.
60. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008 November; 52(5): 818-27.
61. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 March 23; 359(9311): 995-1003.
62. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005 May; 18(5 Pt 1): 619-26.
63. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003 July 9; 290(2): 99-206.
64. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 December 3; 290(21): 2805-16.
65. McAdam-Marx C, Ye X, Sung JC, Brixner DI, Kahler KH. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther* 2009 May; 31(5): 1116-23.
66. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011 June; 57(6): 1076-80.
67. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011 August 30; 124(9): 1046-58.
68. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc* 2013 October; 88(10): 1099-107.
69. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertens* 2013 October; 31(10): 2018-24.
70. Weitzman D, Chodick G, Shalev V, Grossman C, Grossman E. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension* 2014 September; 64(3): 501-7.
71. De Nicola L, Borrelli S, Gabbai FB, et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34(1): 58-67.
72. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of Apparent Treatment-Resistant Hypertension among Individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 September; 8(9): 1583-90.
73. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010 December; 24(12): 779-85.
74. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlof B, Poulter NR. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens* 2011 October; 29(10): 2004-13.
75. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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). *J Hypertens* 2013 July; 31(7): 1281-357.
76. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001 November; 19(11): 2063-70.
77. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens* 2012 June; 30(6): 1211-6.
78. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005 November; 18(11): 1422-8.
79. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2009 May 11; 169(9): 874-80.
80. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Dias VB, Nascimento AC, Salles GF. Prognostic impact of the ambulatory arterial stiffness index in resistant hypertension. *J Hypertens* 2010 July; 28(7): 1547-53.
81. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2008 November 24; 168(21): 2340-6.
82. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherosclerosis. *Eur Heart J* 2013 April; 34(16): 1204-14.
83. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Incident ESRD and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis* 2014 May; 63(5): 781-8.
84. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2014 November; 64(5): 1012-21.
85. Smith SM, Gong Y, Handberg E, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens* 2014 March; 32(3): 635-43.