

現今頑固性高血壓的盛行率、可能致病機轉與相關處置

卓士傑¹ 李春璟² 李文賢¹ 朱俊源¹ 許栢超^{1,3} 蘇河名^{1,3}
林宗憲^{1,3} 溫文才^{1,3} 賴文德^{1,3} 許勝雄^{1,3}

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 ¹心臟血管內科 ²藥劑部
³高雄醫學大學醫學院 內科學科

摘要

根據衛生福利部統計，高血壓疾病為國人十大死因之一。同時高血壓亦為其他疾病如心臟血管疾病、腦血管疾病及腎臟疾病等的危險因子。在罹患高血壓的病人族群中，根據統計約有10-15%的病人屬於頑固性高血壓(Resistant Hypertension)。頑固性高血壓的定義為使用三種以上的抗血壓藥物(Anti-hypertensive Drug)，每種抗血壓藥物為最大劑量或可忍受之最大劑量且其中一種抗血壓藥物必須為足量的利尿劑或使用四種抗血壓藥物，病人的血壓依然高於140/90 mmHg或高危險族群依然高於130/80 mmHg稱之為頑固性高血壓。相較於其他血壓控制良好的病人，此類病人具有較大的心血管疾病及標的器官受損風險。治療上除了藥物使用外，病人生活型態調整、避免造成高血壓藥物及病人對於抗高血壓藥物的正確認知及順服性都會影響治療效果。近幾年，腎動脈交感神經燒灼術(Renal Sympathetic Denervation)提供了另一種除藥物外治療高血壓的選擇；但根據最近的Symplcity HTN-3結果顯示跟無真正執行燒灼術治療(sham procedure)方式相比，腎動脈交感神經燒灼術治療並不能更有效地降低血壓；因此腎動脈交感神經燒灼術的效果仍需其他長時間及大規模的研究加以確認。本文主要將對目前對於頑固性高血壓的盛行率及相關處置進行相關的探討。

關鍵詞：頑固性高血壓(Resistant hypertension)
高血壓藥物(Anti-hypertension drugs)
腎動脈交感神經燒灼術(Renal sympathetic denervation)

前言

根據民國101年衛生福利部統計，高血壓疾病為國人十大死因之一。高血壓亦為造成心血管疾病、腦血管疾病及腎臟疾病的危險因子^{1,2}。國內心臟學會在2010年出版的高血壓治療指引定義高血壓為收縮壓高於140 mmHg或舒

張壓高於90 mmHg³。相關研究統計指出，人類一生中罹患高血壓的風險可高達90%⁴。台灣本土統計資料顯示有25%男性及18%女性有高血壓；而年齡大於60歲的族群中，罹患高血壓的比例更高達47%⁵。在罹患高血壓族群中，部分病人的血壓使用多種抗血壓藥物仍無法有效控制，這類病人應考慮為罹患頑固性高血壓。頑

固性高血壓的定義為使用三種以上的抗高血壓藥物，每種抗血壓藥物為最大劑量或可忍受之最大劑量且其中一種必須包含足夠劑量的利尿劑或是使用四種抗高血壓藥物的情形下，仍無法達到目標血壓^{3,6}。此類病人往往相較於血壓控制良好的病人有較多的標的器官受損且常伴隨其他相關疾病，如：左心室肥厚、慢性腎臟疾病及睡眠呼吸中止症候群等^{6,7}。因此，治療頑固性高血壓成為一門重要健康課題。以下內容將就頑固性高血壓的盛行率、可能致病機轉及相關處置做一探討。

一、盛行率

頑固性高血壓的盛行率目前來說並無特定的大型研究能夠確定，但根據一些相關研究頑固性高血壓的盛行率約介於10-15%之間。根據ALLHAT研究顯示，約15%的高血壓病人屬於頑固性高血壓⁸。另一項收錄自西元2002年到2006年總共205,750位高血壓病人服用抗血壓藥物進行治療的回溯性研究中，在服用藥物1.5年後追蹤發現約有1.9%的病人成為頑固性高血壓患者；而在3.8年的追蹤中發現，這些罹患頑固性高血壓患者相較於一般高血壓患者在心血管疾病發生率如：心肌梗塞、心臟衰竭、腦中風及慢性腎臟疾病等的風險平均增加1.47倍⁹。而台灣本土收集自1998至2004年健保資料庫分析研究顯示台灣罹患高血壓的病人約有12%以上使用超過三種或以上的抗血壓藥物；約4.31%的病人使用超過四種或以上的抗血壓藥物¹⁰。以此資料跟國外相關研究對照，顯示國內罹患頑固性高血壓的病人比例與國外類似。先前認為頑固性高血壓的發生率並不高且大部份的原因是由白袍高血壓(White-Coat Hypertension)或其他原因造成的假性頑固性高血壓所產生，但根據一項收錄68045位高血壓病人研究指出，雖然頑固性高血壓比例與先前研究結果類似約為12.2%，但使用24小時血壓監測計(Ambulatory Blood Pressure Monitor)顯示僅有約1/3的病人屬於白袍高血壓或假性頑固性高血壓，有2/3的病人屬於真正的頑固性高血壓¹¹。這個研究的結果顛覆了先前對於頑固性高血壓的看法，顯示患

有頑固性高血壓的病人並不少見且此類病人大部分為真正的頑固性高血壓，恐非單純能以白袍高血壓或假性頑固性高血壓解釋。

二、可能致病機轉

目前對於頑固性高血壓的致病機轉眾說紛紜，一般認為造成頑固性高血壓的成因包括：相關的器質性疾病、服用藥物造成的副作用、心理因素及藥物使用等^{3,12,13}(表一)。臨床照顧上常見因不正確的血壓測量、白袍高血壓(White-Coat Hypertension)及不適當的抗血壓藥物組合及劑量造成所謂假性頑固性高血壓(Pseudo-Resistant Hypertension)^{14,15}。假性頑固性高血壓的成因大部分是因為測量血壓方式不正確造成；在老年人的血壓測量上，也常因血管嚴重鈣化或是硬化導致測量血壓過高產生假性頑固性高血壓^{16,17}。其他相關的器質性疾病所導致的次發性高血壓(Secondary Hypertension)如：甲狀腺疾病、原發性高醛固酮症(Primary

表一：常見頑固性高血壓原因

不適當或不足的血壓處置
不良的生活方式及習慣
不適當的體重增加
過度的飲酒習慣
服用易造成高血壓的藥物
古柯鹼、交感神經興奮劑、類固醇
止痛藥NSAID藥物
erythropoietin、cyclosporine 等
睡眠呼吸中止症
可能的次發性高血壓
甲狀腺機能亢進
腎上腺機能亢進
嗜鉻細胞瘤
腎動脈狹窄
無法或難以回復的血壓調控器官損傷
體液的不適當增加
利尿劑的使用不足
腎臟功能的持續下降
攝取過量的鈉鹽
原發性高醛固酮症

Aldosteronism)、嗜鉻細胞瘤(Pheochromocytoma)、庫興氏症候群(Cushing's Syndrome)、睡眠呼吸中止症候群(Obstructive Sleep Apnea)、及腎臟器質性疾病(Renal Parenchymal Disease)等都是常見血壓控制不易的因素³。

除了以上因素外，最常見造成頑固性高血壓的原因是由於使用藥物所引起，包括藥物本身所導致的副作用及不適當的抗血壓藥物組合及劑量，造成血壓控制不佳；根據相關研究顯示，因使用藥物所導致的頑固性高血壓的比例可高達58%¹⁸。藥物導致的高血壓中，常見因服用NSAID止痛導致的高血壓；根據一項meta-analysis的統計，NSAID的服用平均可增加5 mmHg的血壓，與因腎臟前列腺素(Prostaglandin)被抑制造成的腎臟血流降低導致水份與鈉離子滯留有關¹⁹。除此之外，NSAID也會影響除鈣離子通道阻斷劑以外的抗血壓藥物作用^{20,21}。其他如交感神經興奮劑、酒精、類固醇、三環類抗憂鬱劑(Tricyclic Antidepressants)、cyclosporine及中藥如麻黃等，都會使血壓升高而不易控制¹³(表二)。

病人服藥順從性及抗血壓藥物的不正確使用也是常見容易造成血壓控制不佳的原因。根據統計，在新診斷高血壓病人中，約40-50%的病人會在使用藥物一年內自行停用高血壓藥物^{22,23}。無法忍受藥物副作用、使用藥物種類繁複、服用藥物次數過多及因病人生理因素無法記憶是否服藥等都是影響病人服藥順從性不佳的原因。不適當的藥物劑量及合併藥物治療也會造成頑固性高血壓的成因；在一項臨床研究中指出，足夠的藥物劑量及合併藥物使用如：利尿劑，將有效提高控制血壓目標的達成

率²⁴。此外，臨床醫師對於血壓控制的認知差異、經驗及藥物的認識不足(Clinical Inertia)往往會造成病人在遵從醫囑及服藥時的困難，有時也是造成血壓無法有效控制的原因^{25,26}。

近年來，由於分子生物學的蓬勃發展，使得許多疾病的分子致病機轉逐漸被揭開。目前研究認為高血壓與許多基因具有相關性包括：CYP11B2、NAT2、ATP2B1、NPR3等基因的基因多型性(Gene Polymorphism)有關^{27,28}；透過人類基因組密碼的破解與人類全基因組關聯分析(Genome-Wide Association Study, GWAS)，使得高血壓的成因與基因的關係能更深入探討^{28,29}，相信未來對高血壓的成因會有更進一步的認識。

三、目前頑固性高血壓的相關處置

頑固性高血壓的處置，除一般的病史詢問、理學檢查及實驗室檢查排除次發性高血壓可能之外，詳細的藥物史及評估標的器官受損(Target Organ Damage)程度是處理頑固性高血壓的重要事項³⁰。24小時動態血壓監測(24-Hour Ambulatory Blood Pressure)是診斷頑固性高血壓最有效的檢查；24小時動態血壓監測具有可有效排除白袍高血壓、提供有效的血壓數據作為預後及治療的參考及提供相關心血管疾病發生機率的評估^{31,32}。根據PAMELA研究結果顯示，24小時動態血壓監測可有效提供血壓相關數據外，亦可有效的提供血壓變化(variability)情形且與相關高血壓疾病的預後及致死率息息相關³³。所以24小時血壓監測對於診斷頑固性高血壓及相關血壓疾病來說，是相當重要的診斷工具。除了血壓本身的監控外，對頑固性高血壓造成標的器官的損害評估包括：左心室肥厚、血管內皮增生及腎臟功能損害也相當重要；研究顯示相較於血壓控制良好病人，頑固性高血壓病人在大血管病變、小血管病變及相關心血管病變的風險較大且預後較差^{7,34}。所以初步的心電圖、胸部X光攝影、眼底檢查、心臟超音波、血液及腎臟功能評估、一般尿液及24小時尿液檢查對於評估相關標的器官受損的程度具有相當大的幫助³。

表二：可能造成頑固性高血壓的藥物

止痛藥NSAID	三環類抗憂鬱藥物
口服避孕藥	古柯鹼、大麻
酒精	血清素類藥物
交感神經興奮劑	Cyclosporine
安非他命類藥物	Erythropoietin
類固醇	甘草酸類藥物
麻黃類藥物	Anti-VEGF抗體

對於頑固性高血壓病人來說，除了以上檢查外，更重要的是生活型態調整、藥物史及藥物劑量使用對血壓控制具有舉足輕重的地位。降低攝取過多的鹽類，減少因攝取過多鹽類造成體內體液滯留的現象，進而造成血壓控制不易。根據一些小型研究顯示，約90%患有頑固性高血壓的病人都具有體液滯留的情形^{35,36}；在歐美及其他已開發國家研究中也發現類似情形¹⁷。根據一項meta-analysis顯示，每日攝取超過5 g鹽類的病人會增加23%的中風機率及17%心血管疾病的機率³⁷。因此無論國內外的高血壓治療指引都將鹽分攝取列為重要項目；目前建議一天鹽類攝取量應不超過5-6公克^{3,38}。生活型態的調整上，酒精限制攝取(<30 g/day)及適當減重(BMI: 18.5-24.9 kg/m²)都有助於血壓控制³。

藥物治療方面，首先應重新檢視目前病人所服用的藥物中是否存在會造成高血壓的藥物，其中包括交感神經興奮劑、酒精、類固醇、三環類抗憂鬱劑、cyclosporine及中藥如麻黃等。因不適當的抗血壓藥物組合或是劑量不足造成的血壓控制不佳是目前最常見造成頑固性高血壓的原因³⁹。因此，臨床藥師與醫師的合作就顯得相當重要；研究顯示，良好的臨床藥師與醫師的合作檢視不當藥物及藥物劑量，可有效降低收縮壓10 mmHg、舒張壓5 mmHg^{40,41}。因此臨床藥師與醫師的密切合作對於治療頑固性高血壓具有一席之地。

除了目前建議的ACEI、ARB、鈣離子通道抑制劑及β交感神經抑制劑外，利尿劑的使用對於頑固性高血壓病人的治療相當重要。根據ALLHAT、ACCOMPLISH trials的結果顯示，利尿劑的使用能有效降低10-12 mmHg收縮壓、5-10 mmHg舒張壓^{8,42}；顯示利尿劑給予能有效控制血壓及相關疾病的預後。有些研究顯示，利尿劑充分給予將有助於60%頑固性高血壓病人達到控制血壓的目標^{36,42}。Thiazide及亨利氏環利尿劑(Loop diuretics)的使用能有效降低體液容積。在頑固性高血壓的相關研究中，過多aldosterone分泌的現象亦明顯較高，造成血壓較難控制；給予拮抗aldosterone的藥物如：spironolactone，能有效降低體內

Renin-Angiotensin System (RAS)及aldosterone的反應進而達到控制血壓的效果^{43,44}；在ASCOT、ASPIRANT等大型研究及相關研究中，spironolactone能有效降低頑固性高血壓的病人收縮壓20 mmHg、舒張壓10 mmHg⁴⁵⁻⁴⁷。因此，spironolactone在治療頑固性高血壓上扮演了相當重要的角色。此外，雖然目前大部分的高血壓治療指引不建議使用甲型交感神經阻斷劑(alpha-1 adrenergic blocker)如：doxazosin作為第一線治療藥物。但是，在ASCOT study中對於使用二種以上仍無法控制的高血壓病人，可以考慮使用doxazosin作為第三線藥物以達到有效及安全的控制血壓⁴⁸，可有效降低收縮壓11.7 mmHg及舒張壓6.9 mmHg而無明顯增加心衰竭的風險；而在其他關於頑固性高血壓的臨床研究中亦顯現類似結果^{49,50}。因此，doxazosin合併其他抗血壓藥物的使用對於控制頑固性高血壓是一項可考慮的選擇。

近年來，頑固性高血壓的治療除了生活型態調整及藥物治療外，一些較具侵襲性的治療亦快速發展中。其中最具代表性的就是頸動脈竇壓力感受器刺激治療(Carotid Baroreflex Activation Therapy)及腎動脈交感神經燒灼術(Renal Sympathetic Nerve Denervation)。頸動脈竇壓力感受器刺激治療的原理是利用皮下植入電極的方式刺激頸動脈竇，使得交感神經刺激降低而達到降低血壓效果⁵¹。目前以此方式進行的臨床實驗Rheos DEBuT-HT study顯示在3個月後可有效降低收縮壓21 mmHg及舒張壓12 mmHg；長達3年的後續追蹤仍有降低收縮壓33 mmHg及舒張壓22 mmHg的效果⁵²。但是此種治療方法並非每人都有效，就目前的研究資料而言，以頸動脈竇壓力感受器刺激治療的病人在急性反應期有效的比例約54%，而長期有效的病人約為46%⁵³。長期有效的比例偏低，可能與動脈的baroreflexes無法影響長期血壓調控及對交感神經抑制效果逐漸降低有關。因此需要更長時間觀察此種治療方式的有效性與安全性。

由於腎臟是調控長期血壓控制主要器官之一，腎臟的交感神經與Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)間的交互作用影響

著長期的血壓調控^{54,55}。因此，近年來為有效控制血壓，腎動脈交感神經燒灼術(Renal Sympathetic Denervation)成為一種新的可期待治療方式。主要原理是利用電燒導管燒灼分布於腎動脈血管壁的交感神經，減少交感神經對腎臟調控血壓的影響，進而達到控制血壓的目的⁵⁶。根據Symplicity HTN-1追蹤3年的結果，使用腎動脈交感神經燒灼術治療頑固性高血壓可達到6個月內有效降低收縮壓22 mmHg及舒張壓10.2 mmHg，3年後降低收縮壓32 mmHg及舒張壓14.4 mmHg的效果⁵⁷；雖然有一位病人產生腎動脈狹窄，但經統計分析比較結果發現腎動脈交感神經燒灼術對於腎臟功能影響並不顯著，發生其他相關血管併發症的機率也不高。因此似乎可期待此技術有效及安全的用於治療頑固性高血壓的病人。然而，根據最新發表的Symplicity HTN-3的結果卻顯示：跟無真正執行燒灼術治療(sham procedure)方式相比，使用腎動脈交感神經燒灼術治療在6個月內並不能更有效地降低血壓⁵⁸。但由於追蹤時間只有6個月且對於病人服用藥物順從性並沒能有效評估，因此腎動脈交感神經燒灼術對治療頑固性高血壓的效果仍需其他長時間及大規模的研究加以確認。

結 論

高血壓疾病長期為國人重大死亡原因之一。相較於一般高血壓病人，頑固性高血壓病人更容易造成標的器官受損及相對預後較差。早期正確有效的診斷與處置及臨床醫療團隊的合作，將有助於改善這類病人治療效果及預後。近年來，針對頑固性高血壓的新治療技術研發亦將高血壓的治療帶領至新的領域，但是其治療效果仍需更長時間的觀察及相關大型臨床研究加以確認以期望未來的高血壓疾病能得到更好的控制及治療。

參考文獻

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
3. Chiang CE, Wang TD, Li YH, et al. 2010 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of hypertension. *J Formos Med Assoc* 2010;109:740-73.
4. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-10.
5. Su TC, Bai CH, Chang HY, et al. Evidence for improved control of hypertension in Taiwan: 1993-2002. *J Hypertens* 2008;26:600-6.
6. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57:1076-80.
7. 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;18:1422-8.
8. The AO, Coordinators for the ACRG. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat). *JAMA* 2002;288:2981-97.
9. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635-42.
10. Liu PH, Wang JD. Antihypertensive medication prescription patterns and time trends for newly-diagnosed uncomplicated hypertension patients in Taiwan. *BMC Health Serv Res* 2008;8:133.
11. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902.
12. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014.
13. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749-57.
14. Calhoun DA, Jones D, Textor S, 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. *Circulation* 2008;117:e510-26.
15. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:239-44.
16. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006;355:385-92.
17. 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.
18. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant

- hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005;18:619-26.
19. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
 20. Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* 2000;36:461-5.
 21. Asirvatham-Jeyaraj N, King AJ, Northcott CA, Madan S, Fink GD. Cyclooxygenase-1 inhibition attenuates angiotensin II-salt hypertension and neurogenic pressor activity in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305:H1462-70.
 22. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, 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.
 23. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114-7.
 24. Singer GM, Izhar M, Black HR. Goal-oriented hypertension management: translating clinical trials to practice. *Hypertension* 2002;40:464-9.
 25. Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:413-20.
 26. Hyman DJ, Pavlik VN. Self-reported hypertension treatment practices among primary care physicians: blood pressure thresholds, drug choices, and the role of guidelines and evidence-based medicine. *Arch Intern Med* 2000;160:2281-6.
 27. Sookoian S, Gianotti TF, Gonzalez CD, Pirola CJ. Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:5-13.
 28. Kelly TN, Takeuchi F, Tabara Y, et al. Genome-wide association study meta-analysis reveals transethnic replication of mean arterial and pulse pressure loci. *Hypertension* 2013;62:853-9.
 29. He J, Kelly TN, Zhao Q, et al. Genome-wide association study identifies 8 novel loci associated with blood pressure responses to interventions in Han Chinese. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:598-607.
 30. Park J, Campese V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:7-12.
 31. Grassi G, Facchetti R, Seravalle G, Cuspidi C, Mancia G. Home and ambulatory blood pressure in resistant hypertension. *EuroIntervention* 2013;9 (Suppl R):R35-41.
 32. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-83.
 33. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007;49:1265-70.
 34. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2063-70.
 35. Graves JW, Bloomfield RL, Buckalew VM, Jr. Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy. *Am J Med Sci* 1989;298:361-5.
 36. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39:982-8.
 37. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;334:885-8.
 38. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1925-38.
 39. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991;151:1786-92.
 40. Hunt JS, Siemienczuk J, Pape G, et al. A randomized controlled trial of team-based care: impact of physician-pharmacist collaboration on uncontrolled hypertension. *J Gen Intern Med* 2008;23:1966-72.
 41. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:46-56.
 42. Jamerson K, Bakris GL, Dahlof B, et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007;16:80-6.
 43. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008;168:1159-64.
 44. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217-26.
 45. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-45.
 46. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069-75.
 47. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925-30.
 48. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes

- Trial. *Circulation* 2008;118:42-8.
49. Brown MJ, Dickerson JE. Alpha-blockade and calcium antagonism: an effective and well-tolerated combination for the treatment of resistant hypertension. *J Hypertens* 1995;13:701-7.
50. Ceral J, Solar M. Doxazosin: safety and efficacy in the treatment of resistant arterial hypertension. *Blood Press* 2009;18:74-7.
51. Heusser K, Tank J, Engeli S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2010;55:619-26.
52. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1254-8.
53. Jordan J, Heusser K, Brinkmann J, Tank J. Electrical carotid sinus stimulation in treatment resistant arterial hypertension. *Auton Neurosci* 2012;172:31-6.
54. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:197-200.
55. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004;43:169-75.
56. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-81.
57. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014;383:622-9.
58. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-401.

The Current Prevalence, Possible Pathogenesis and Management of Resistant Hypertension

Shih-Jie Jhuo¹, Chung-Jing Lee², Wen-Hsien Lee¹, Chun-Yuan Chu¹,
Po-Chao Hsu^{1,3}, Ho-Ming Su^{1,3}, Tsung-Hsien Lin^{1,3}, Wen-Chol Voon^{1,3},
Wen-Ter Lai^{1,3}, and Sheng-Hsiung Sheu^{1,3}

¹*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, ²Division of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital;*

³*Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

According to the recent report by Ministry of Health and Welfare in Taiwan, the hypertensive heart disease is still one of the top ten causes of death. Besides, hypertension is also a major risk factor for many diseases, including cardiovascular disease, cerebrovascular disease and renal disease. Among the hypertensive population, 10-15% patients have resistant hypertension (RH). The definition of resistant hypertension is blood pressure more than 140/90 mmHg after maximal or tolerable doses of three or more anti-hypertensive drugs treatment, including at least one adequate dose of diuretic. These RH patients have higher risk of cardiovascular disease and target organ damage. In addition to use of anti-hypertensive medication, lifestyle modification and avoiding drugs causing hypertension, good compliance for anti-hypertensive drug use are also important factors for hypertension therapy. Recently, renal sympathetic denervation provides another treatment option for RH. However, its efficacy is questioned by recent Symplicity HTN-3 trial. This article discusses the current prevalence and management strategy for RH. (*J Intern Med Taiwan* 2014; 25: 231-237)