

**Δ.Ε. Αθανασίου  
Μ.Σ. Καλλίστρατος  
Λ.Ε. Πουλημένος  
Α.Ι. Μανώλης****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η ανθεκτική υπέρταση αποτελεί διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση που οι περισσότεροι θεράποντες θα χρειαστεί κάποια στιγμή να αντιμετωπίσουν. Πρόκειται για ασθενείς με υψηλή καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και ως εκ τούτου, η έγκαιρη διάγνωση, η αντιμετώπιση, αλλά και η παρακολούθηση αυτών των ασθενών, αποτελεί προτεραιότητα για το θεράποντα ιατρό.

**Λέξεις-κλειδιά:** Ανθεκτική υπέρταση, συμμόρφωση, διάγνωση

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ**

Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 64 ετών που προσήλθε στο αντιυπερτασικό ιατρείο προς αξιολόγηση. Από το ατομικό του ιστορικό ο ασθενής έπασχε από αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) από 7ετίας, σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου II, υπερλιπιδαιμία, ενώ ανέφερε και ένα επεισόδιο εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) προ 2ετίας. Ο ασθενής αναφέρει σπάνια αίσθημα παλμών, ενώ προσκόμισε μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι (μέσος όρος μετρήσεων 140/90 mmHg).

Από την κλινική εξέταση δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα, ενώ από την αξιολόγηση του δείκτη μάζας σώματος προέκυψε ότι ήταν υπέρβαρος (ΔΜΣ: 29,8 kg/m<sup>2</sup>). Ο ασθενής δεν παρουσίαζε ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) Ιατρείου ήταν 138/90 mmHg, ενώ προσκόμισε και πρόσφατο εργαστηριακό έλεγχο (Πίν. 1) καθώς και υπέρηχο νεφρών, triplex νεφρικών αρτηριών και triplex αγγείων κάτω άκρων (μετά από σύσταση ιδιώτη ιατρού) που πραγματοποίησε προ 4μήνου χωρίς ευρήματα. Επιπλέον ο ασθενής είχε υποβληθεί προ 7ετίας σε έλεγχο Β'παθούς υπέρτασης (μετά από σύσταση ιδιώτη ιατρού) χωρίς ευρήματα. Ο ασθενής ελάμ-

**Πίνακας 1. Εργαστηριακός έλεγχος ασθενούς**

Glu = 130 mg/dl	LDH = 572 U/L	LDL = 70 mg/dl
Urea = 39 mg/dl	SGPT = 19 U/L	TRG = 180 mg/dl
Cre = 0,9 mg/dl	SGOT = 31 U/L	Albumin = 3,9 g/dl
K <sup>+</sup> = 4,1 mEq/l	Chol = 141 mg/dl	WBC = 4,19×10 <sup>3</sup>
Na <sup>+</sup> = 139 mEq/l	HDL = 35 mg/dl	HGB = 13 g/dl
HCT = 43,6 %	HbA1c = 6,5%	

βανε την παρακάτω αγωγή: Βαλοσαράνη 320 mg od, Αμιλοδιπίνη 5 mg b.i.d, Ατορβαστατίνη 40 mg od, HCTZ 25 mg od, Μετοφομίνη 1.000 mg b.i.d. Ο ασθενής ανέφερε ότι λαμβάνει καθημερινά τα φάρμακά του και ότι ακολουθεί τις υγιεινοδιαιτητικές συστάσεις που του έχουν προταθεί.

Τα ερωτήματα που προκύπτουν γι' αυτόν τον ασθενή αφορούν κυρίως την ύπαρξη ή μη συγκαλυμμένης υπέρτασης (κάτι όχι σπάνιο σε διαβητικούς ασθενείς [10]) καθώς και ανθεκτικής υπέρτασης. Και τα δυο ερωτήματα θα απαντηθούν απλά χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο αξιολόγησης της ανθεκτικής υπέρτασης.

Καρδιολογική κλινική Ασκληπείο Βούλας

✉ **Αλληλογραφία:** Δημήτριος Αθανασίου, Καρδιολογική Κλινική Ασκληπείο Βούλας, Βασιλέως Παύλου 1, Βούλα 166 73, Αθήνα  
• Τηλ: 6943844851 • Email: dimitris.eathanasiou@yahoo.gr

## ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Ως ανθεκτική υπέρταση ορίζεται η αδυναμία επίτευξης του στόχου της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg) παρά την ταυτόχρονη χορήγηση τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών (συμπεριλαμβανομένου και ενός διουρητικού) στις μέγιστες ανεκτές δόσεις. Ο επιπολασμός της ανθεκτικής αρτηριακής υπέρτασης ποικίλλει ανάλογα με τον πληθυσμό των υπερτασικών που αξιολογείται, και η επίπτωσή της κυμαίνεται από 5-30%, με την πραγματική της συχνότητα να κυμαίνεται κάτω από 10%. Η ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων<sup>3-6</sup>.

Η ανθεκτική υπέρταση αποτελεί διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση που οι περισσότεροι θεράποντες θα χρειαστεί κάποια στιγμή να αντιμετωπίσουν. Πρόκειται για ασθενείς με υψηλή καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και ως εκ τούτου, η έγκαιρη διάγνωση, η αντιμετώπιση, αλλά και η παρακολούθηση αυτών των ασθενών, αποτελεί προτεραιότητα για το θεράποντα ιατρό.

## ΨΕΥΔΟΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Είναι πολύ σημαντικό οι κλινικοί ιατροί να μη συγχέουν την αρρυθμιστη υπέρταση με την ανθεκτική υπέρταση. Οι ασθενείς με αρρυθμιστη υπέρταση είτε λαμβάνουν ανεπαρκή φαρμακευτική αγωγή είτε παρουσιάζουν δυσκολίες στη συμμόρφωση στο δοσολογικό σχήμα. Εκτός από την κακή συμμόρφωση στη θεραπεία, άλλα αίτια που σχετίζονται με την εμφάνιση ψευδούς ανθεκτικής υπέρτασης αποτελούν: Α) Οι ανακριβείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης (μέτρηση της ΑΠ πριν τη συνιστώμενη ανάπαυση των 3-5 λεπτών, η μη στήριξη του βραχίονα στο επίπεδο της καρδιάς, η αξιολόγηση μίας και μόνο μέτρησης και όχι δυο τουλάχιστον μετρήσεων σε διάστημα 1-2 λεπτών, μέτρηση της ΑΠ λίγο μετά την κατανάλωση καπνού, καφέ, και η χρήση μικρής περιχειρίδας). Β) Σκληρά μη συμπίεσιμα αγγεία που αποτρέπουν την απόφραξη της βραχιονίου αρτηρίας, κυρίως στους ηλικιωμένους. Γ) Υπέρμετρη αντίδραση στη διαδικασία μέτρησης της ΑΠ με αυξημένη ΑΠ στο ιατρείο (αλλά όχι στις μετρήσεις εκτός ιατρείου).

## Αίτια ανθεκτικής υπέρτασης

Οι υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες, όπως η υψηλή πρόσληψη αλκοόλ ή αλατιού και η παχυσαρκία, αποτελούν τα συχνότερα αίτια εμφάνισης της αν-

θεκτικής υπέρτασης. Άλλα αίτια που αυξάνουν την επίπτωση της ανθεκτικής υπέρτασης αποτελούν η χρόνια λήψη αγγειοσυσπαστικών, συμπαθομιμητικών και αλατοσυντηρητικών φαρμάκων, ανεντόπιστα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης, προχωρημένα και μη αναστρέψιμη βλάβη οργάνου-στόχου, κυρίως βλάβη που αφορά τη νεφρική λειτουργία καθώς και το σύνδρομο υπνικής άπνοιας<sup>7</sup>.

## Διαγνωστική προσέγγιση

Η διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση θα πρέπει να περιλαμβάνει τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού από τον ασθενή καθώς και τη σχολαστική κλινική εξέταση, προσέγγιση που μπορεί σε μεγάλο βαθμό να αποκλείσει ασθενείς με ψευδοανθεκτική υπέρταση, και να θέσει υποψίες για την ύπαρξη πιθανών δευτεροπαθών αιτιών της ανθεκτικής υπέρτασης. Σαφώς και ο έλεγχος αυτός θα πρέπει να πλαισιώνεται και από τις απαραίτητες εργαστηριακές/απεικονιστικές εξετάσεις (εργαστηριακές εξετάσεις για την ανίχνευση παραγόντων κινδύνου, αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας ή βλάβης σε όργανα-στόχους γενικότερα). Θα πρέπει να εξετάζεται επιπλέον και η πιθανότητα ύπαρξης δευτεροπαθούς υπέρτασης, με τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό να αποτελεί το πιο συχνό αίτιο<sup>8</sup>, ενώ ακολουθεί η στένωση της νεφρικής αρτηρίας που απαντάται συχνά σε ηλικιωμένους. Τέλος, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να επιβεβαιωθεί η ανθεκτικότητα της πίεσης στα αντιυπερτασικά με τη χρήση της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης<sup>4,9</sup>.

Ο ασθενής ελάμβανε λοιπόν τρία αντιυπερτασικά φάρμακα διαφορετικών κατηγοριών (συμπεριλαμβανομένου και ενός διουρητικού) στις μέγιστες ανεκτές δόσεις χωρίς επίτευξη στόχου της ΑΠ βάσει των μετρήσεων στο σπίτι, με ικανοποιητικές μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο.

Αναρωτηθήκαμε λοιπόν αν πρόκειται για επίπτωση ανθεκτικής και συγκαλυμμένης υπέρτασης και προχωρήσαμε σε λεπτομερή λήψη ιστορικού. Διαπιστώσαμε πλήρη συμμόρφωση του ασθενούς με τη θεραπεία, ενώ παράλληλα αποκλείσαμε την ύπαρξη λήψης αλκοόλ και αλατιού καθώς και τη λήψη φαρμάκων ή ουσιών που αυξάνουν την ΑΠ. Στον ασθενή τοποθετήθηκε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, η οποία επιβεβαίωσε και τις δύο υποψίες (ABPM: μέση τιμή: 137/84 mmHg, ημερήσιες καταγραφές: 142/88 mmHg, βραδινές: 135/82 mmHg, 5% βύθιση). Εν συνεχεία προχωρήσαμε επιπρόσθετα σε αποκλεισμό του συνδρόμου

υπνικής άπνοιας βάσει του ερωτηματολογίου Epworth (Epworth Sleepiness Scale: 6). Ο ασθενής υποβλήθηκε και σε διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη, η οποία ανέδειξε συγκεντρική υπερτροφία αριστεράς κοιλίας και αύξηση των διαστάσεων του αριστερού κόλπου (Ηχοκαρδιογραφική μελέτη: ΜΚΔ: 12 mm, ΟΤ: 12 mm, ΤΔΔΑΚ: 50 mm, ΔΑΚ: 47 mm, ΚΕ: 60%). Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί πως ο ασθενής μάς ανέφερε στο ατομικό αναμνηστικό, επεισόδια εμμένουσας ΚΜ προ 2ετίας και σπάνια αίσθημα παλμών. Η υπέρταση είναι η πιο διαδεδομένη συνυπάρχουσα κατάσταση σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ<sup>17</sup>. Ακόμη και η υψηλή φυσιολογική ΑΠ σχετίζεται με την ανάπτυξη της κολπικής μαρμαρυγής<sup>18</sup>, με την υπέρταση να αποτελεί έναν αναστρέψιμο αιτιολογικό παράγοντα<sup>19</sup>. Η ανεύρεση κολπικής μαρμαρυγής αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ έως και 7 φορές, ενώ ο συνδυασμός ΑΥ και ΚΜ αυξάνει επιπρόσθετα αυτόν τον κίνδυνο. Στη μελέτη LIFE, η προϋπάρχουσα ΚΜ οδηγούσε σε αύξηση κατά 3,5 φορές του κινδύνου για ΑΕΕ, ενώ η εμφάνιση νέας ΚΜ κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνεπαγόταν 5πλάσια αύξηση αυτού του κινδύνου. Η συνεχής 24ωρη καταγραφή ΗΚΓφήματος (Holter) συστήνεται στους υπερτασικούς ασθενείς για την ανίχνευση αρρυθμιών και ειδικά ΚΜ μιας πολύ συχνής και συνηθισμένης αιτίας καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς (ένδειξη Πα σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες<sup>19-20</sup>). Μπορεί επίσης να προσφέρει πληροφορίες και για τη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας που παρουσιάζουν συνήθως υπερτασικοί ασθενείς με σημαντικό φορτίο υπέρτασης.

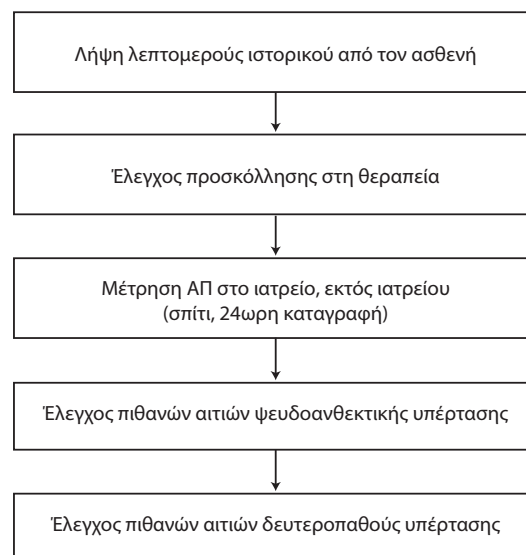
Το επόμενο βήμα λοιπόν στη διαγνωστική μας προσέγγιση υπήρξε η υποβολή του ασθενούς σε 24ωρη ΗΚΓφική καταγραφή, που ανέδειξε επεισόδια ασυμπτωματικής ΚΜ, με μέσο όρο καρδιακής συχνότητας 80 bpm. Υπολογίστηκε το CHADS<sub>2</sub>-VaSc Score (ίσο με 2) και ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με ασεκουμαρόλη.

Επόμενη απόφαση η οποία έπρεπε να ληφθεί αποτελούσε η επιλογή του επιπρόσθετου αντιυπερτασικού παράγοντα. Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες στην ανθεκτική υπέρταση συνήθης επιλογή αποτελεί η προσθήκη: ανταγωνιστή αλατοκορτικοειδών (σπιρονολακτόνης, ακόμα και σε χαμηλές δόσεις 25-50 mg/ημέρα, ή επλερενόνης), α1 αδρενεργικού αναστολέα (δοξαζοσίνη), περαιτέρω αύξηση των διουρητικών<sup>21-25</sup> ή η προ-

σθήκη αμλοριδής<sup>26</sup>.

Πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών παραγόντων μέσω διαφορετικών μηχανισμών μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της ΑΠ σε ασθενείς με ανθεκτική ΑΥ. Στον ασθενή μας που εμφανίζει επεισόδια ΚΜ μια κατηγορία που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί επιπρόσθετα της τριπλής αγωγής είναι οι β-αποκλειστές. Όμως, οι β-αναστολείς τείνουν να αυξάνουν το σωματικό βάρος (κάτι μη επιθυμητό στον υπέρβαρο ασθενή μας)<sup>27</sup> και, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με διουρητικά, μπορούν να επιδεινώσουν το μεταβολικό προφίλ του υπερτασικού ασθενούς<sup>28</sup>. Μερικοί από τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν με τη χρήση των παραδοσιακών β-αποκλειστών, όμως, δεν φαίνεται να χαρακτηρίζουν τους β-αναστολείς με περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση, όπως η σεληπρολόλη, η καρβεδιλόλη και η νεβιβολόλη, που χρησιμοποιούνται ευρύτερα σήμερα. Αυτά τα φάρμακα μειώνουν την κεντρική αρτηριακή πίεση καθώς και την αρτηριακή σκληρία περισσότερο από την ατενολόλη ή τη μετοπρολόλη<sup>29-31</sup> και επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη λιγότερο από τη μετοπρολόλη<sup>32-33</sup>. Η νεβιβολόλη πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι δεν επιδεινώνει την ανοχή στη γλυκόζη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ακόμα και όταν προστίθεται στην υδροχλωροθειαζιδή<sup>34</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα ανωτέρω αποφασίσαμε για τον ασθενή μας με ανθεκτική υπέρταση (διαβητικός, με επεισόδια ΚΜ) την προσθήκη της νεβιβολόλης στην ήδη υπάρχουσα τριπλή αντιυπερ-



Εικόνα 1. Διαγνωστική προσέγγιση ανθεκτικής υπέρτασης.

τασική θεραπεία. Επιλέξαμε μια ουσία, με περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση, για περαιτέρω μείωση της ΑΠ (χωρίς επιδείνωση της ανοχής στη γλυκόζη, σε συνδυασμό με τη λαμβανόμενη ήδη υδροχλωροθειαζίδη), που ταυτόχρονα μειώνει και την καρδιακή συχνότητα, κάτι το επιθυμητό σε ασθενή με επεισόδια ΚΜ και υψηλή καρδιακή συχνότητα. Επιπλέον, μειώσαμε τον αριθμό των χαπιών χρησιμοποιώντας σταθερό τριπλό συνδυασμό ώστε να βελτιώσουμε όσο μπορούμε περισσότερο τη συμμόρφωση στην αγωγή απλοποιώντας το φαρμακευτικό δοσολογικό σχήμα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση αποτελεί πρόκληση για το θεράποντα ιατρό, καθώς θα πρέπει να αξιολογεί και να αποκλείει μια σειρά νόσων και καταστάσεων που μπορούν να απορρυθμίσουν τα επίπεδα της ΑΠ. Η ρύθμιση και διατήρηση των επιπέδων της ΑΠ αλλά και των άλλων παραγόντων κινδύνου σε ικανοποιητικά επίπεδα σε αυτούς τους υψηλού κινδύνου ασθενείς, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

## SUMMARY

Athanasiou DE, Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AI

### Management of a patient with resistant hypertension

*Arterial Hypertension 2017; 26: 217-221.*

Resistant hypertension represents a diagnostic and therapeutic challenge. They are patients with high cardiovascular morbidity and mortality and therefore early diagnosis, treatment, and monitoring of these patients is a priority for the treating physician.

Key-words: Resistant hypertension, adherence, diagnosis.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-2369.
2. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *Journal of hypertension* 2009, 27: 963-75.
3. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98: 254-261.
4. DelaSierra 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: 171-174.
5. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635-1642.
6. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011; 57: 1076-1080.
7. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Cooperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012; 30: 633-646.
8. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 171-174.
9. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712-718.
10. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1258-1264.
11. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219-1229.
12. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008; 13: 325-332.
13. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1090-1098.
14. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 645-653.
15. 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: 1265-1270.
16. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-2158.
17. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.

18. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012; 59: 198-204.
19. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost* 2011; 106: 1012-1019.
20. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009; 30: 2969-2977c.
21. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 747-750.
22. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; 25: 891-894.
23. 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: 1069-1075.
24. 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: 42-48.
25. Bobrie G, Frank M, Azizi M, et al. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012; 30: 1656-1664.
26. 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: 1159-1164.
27. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kruz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250-254.
28. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-207.
29. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101: 2601-2606.
30. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 351-356.
31. Kampus P, Serg M, Kals J, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57: 1122-1128.
32. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-2236.
33. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591-596.
34. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012; 59: 934-942.