

¹Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II, Zamość

²Wyższa Szkoła Zarządzania i Administracji w Zamościu

Profil pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Kleinrok A, Prokop-Lewicka G, Czarnopys-Sitarz A, et al. Profile of patients with resistant hypertension. *Arterial Hypertens.* 2017; 21(3): 127–131.
DOI: 10.5603/AH.a2017.0015. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Wstęp. Nadciśnienie tętnicze (NT) oporne (NTO) jest rozpoznawane, gdy wartość ciśnienia tętniczego (RR) jest równa lub przekracza 140/90 mm Hg, pomimo zmiany stylu życia i stosowania co najmniej trzech leków hipotensyjnych, w tym diuretyku w optymalnych dawkach. Przyczyny braku reakcji na leczenie hipotensyjne mogą być różne. U części pacjentów nie jest możliwe określenie powodów oporności na podstawie dostępnych metod diagnostycznych, u pozostałych NTO jest rozpoznawane mimo wykrywalnej przyczyny. Często prawidłową kontrolę RR ogranicza samowolne odstawianie przez pacjentów leków gorzej tolerowanych, nieprzestrzeganie zasad prozdrowego stylu życia, przyjmowanie leków, które podwyższają RR. Powodem braku efektów w leczeniu NT jest również nierozpoznane wtórne NT. Celem pracy jest ocena występowania pozornego NTO w grupie pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem NTO.

Materiał i metody. Badanie przeprowadzono w latach 2012–2014 wśród pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Kardiologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Wojewódzkiego im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu. Badana grupa obejmowała początkowo 99 pacjentów z rozpoznaniem NTO (59 mężczyzn) w wieku 54,5–67,0, średnio 60,0 ± 9,8 roku. Częstość występowania prawdziwego i pozornego NTO została poddana analizie w grupie pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem NTO.

Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując pakiet Statistica, stosując test χ^2 oraz U-Manna-Whitneya.

Wyniki. Badana grupa liczyła ostatecznie 93 osoby (55 mężczyzn), ponieważ 6 pacjentów nie zgłosiło się w uzgodnionym terminie do szpitala bez podania przyczyn. Na etapie zbierania wywiadu stwierdzono, że 8 pacjentów nie przyjmuje regularnie leków hipotensyjnych albo przyjmują tylko niektóre z zapisanych preparatów. Dwie osoby miały uprzednio rozpoznane NT wtórne. W trakcie hospitalizacji wykonano badania w kierunku wtórnych przyczyn NT, oceniono skuteczność leczenia, prowadzono edukację z zakresu prozdrowotnego stylu życia, a w niektórych przypadkach zmodyfikowano farmakoterapię. Po otrzymaniu wyników badań wyodrębniono grupę 24 pacjentów, u których wysunięto podejrzenie występowania NT. Część spośród chorych wymagała dalszej diagnostyki i leczenia specjalistycznego. Po około miesiącu od hospitalizacji pacjenci odbyli wizytę w Poradni Kardiologicznej, podczas której okazało się, że kolejne 24 osoby mają zadowalającą kontrolę RR potwierdzoną ABPM. W wyniku przeprowadzonego postępowania diagnostycznego i zwiększenia kontroli stosowanej terapii z grupy 93 chorych z początkowym rozpoznaniem NTO wyodrębniono 30 pacjentów z prawdziwym NTO oraz 63 osoby z pozornym NTO. Pacjentom z prawdziwym NTO (16 mężczyzn) zaproponowano zabieg denerwacji tętnic nerkowych.

Wnioski. Duża grupa pacjentów z rozpoznaniem NTO to chorzy z pozornym NTO. Częstą przyczyną NTO jest obecność niewykrytego wtórnego NT, należy więc zachować czujność diagnostyczną lecząc chorych z NTO.

Słowa kluczowe: prawdziwe nadciśnienie tętnicze oporne, pozorne nadciśnienie tętnicze oporne

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2017, tom 3, nr 1–2, strony: 46–50

Adres do korespondencji: Grażyna Prokop-Lewicka,
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II,
22-400 Zamość, Polska, e-mail: delew@op.pl

 Copyright © 2017 Via Medica, ISSN 1428-5851

Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze (NT) odporne (NTO) jest rozpoznawane, gdy wartość ciśnienia tętniczego (RR) jest równa lub przekracza 140/90 mm Hg, mimo modyfikacji stylu życia i stosowania co najmniej trzech leków hipotensyjnych, w tym diuretyku w optymalnych dawkach [1]. Szacuje się, że problem oporności dotyczy 10–13% populacji chorych z NT. Jest on szczególnie istotny ze względu na dużo większe ryzyko sercowo-naczyniowe występujące w tej grupie pacjentów [2]. Przyczyny braku reakcji na leczenie hipotensyjne mogą być różne. U części pacjentów nie jest możliwe określenie powodów oporności na podstawie dostępnych metody diagnostyczne, u pozostałych rozpoznawane jest NTO mimo wykrywalnej przyczyny [3]. Częstym powodem jest stosowanie niewłaściwego schematu leczenia, wynikającego ze zbyt małych dawek leków i braku diuretyku w leczeniu skojarzonym. Prawidłową kontrolę RR ogranicza samowolne zmniejszanie dawki i odstawianie przez pacjentów leków gorzej tolerowanych. Ważną rolę odgrywa też nieprzestrzeganie zasad prozdrowego stylu życia, takich jak: redukcja masy ciała, ograniczenie spożycia sodu i alkoholu oraz nieprawidłowa aktywność fizyczna. Należy pamiętać, że przyjmowanie niektórych leków (glikokortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków antykoncepcyjnych), może powodować podwyższenie RR [4]. Przyczyną braku efektów w leczeniu NT jest również nierozpoznane wtórne NT w przebiegu chorób nerek, zwężenia tętnicy nerkowej, chorób endokrynologicznych, organicznych chorób układu krążenia, obturacyjnego bezdechu sennego i innych [5].

Bardzo często odpowiada za wysokie wartości RR nadmierna reakcja stresowa podczas pomiarów dokonywanych w gabinetach lekarskich, przy prawidłowych wartościach RR w warunkach domowych. Jest to tak zwane nadciśnienie „białego fartucha” i jest ono określane NTO rzekomym.

Ważna jest świadomość istnienia możliwych przyczyn nieskuteczności leczenia NT ze względu na wagę problemów bezpośrednio związanych z wysokimi wartościami RR.

Celem pracy jest ocena występowania pozornego NTO w grupie pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem NTO.

Material i metody

Badanie przeprowadzono w latach 2012–2014 wśród pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Kardiologii Samodzielnego Publicznego Szpitala

Wojewódzkiego im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu. Badana grupa obejmowała początkowo 99 pacjentów (59 mężczyzn) w wieku 54,5–67,0 lat, średnio 60,0 ± 9,8 roku. Wszyscy pacjenci zostali skierowani ze specjalistycznych poradni kardiologicznych lub internistycznych z rozpoznaniem NTO. Celem hospitalizacji było wykonanie rozszerzonych badań diagnostycznych w kierunku występowania NT wtórnego, kontroli przyjmowania leków oraz kwalifikacji do ewentualnego wykonania zabiegu denerwacji tętnic nerkowych po potwierdzeniu NTO. Podczas hospitalizacji chorzy mieli wykonane podstawowe badania laboratoryjne, takie jak: morfologia krwi, poziom elektrolitów, wskaźniki nerkowe, analiza moczu, poziom glukozy na czczo. Ponadto oznaczano: poziom hormonów tarczycy, dobowy profil kortyzolu, poziom metoksykatecholamin w dobowej zbiórce moczu, wskaźnik aldosteronowo-reninowy. Wykonano podstawowe badania obrazowe, takie jak: USG narządów jamy brzusznej, przepływy w tętnicach nerkowych metodą Dopplera, a w niektórych przypadkach — tomografia komputerowa jamy brzusznej.

Analizie poddano częstość występowania prawdziwego i pozornego NTO w grupie pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem NTO. Chorzy z prawdziwym NTO byli kwalifikowani do denerwacji tętnic nerkowych. Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu Statistica, testu Chi² oraz U-Manna-Whitneya.

Wyniki

Badana grupa liczyła ostatecznie 93 osoby (55 mężczyzn), ponieważ 6 pacjentów (6,1% skierowanych) nie zgłosiło się w uzgodnionym terminie do szpitala bez podania przyczyn. Przebieg kwalifikacji pacjentów z początkowym rozpoznaniem NTO do zabiegu denerwacji tętnic nerkowych przedstawiono w tabeli I.

Na etapie zbierania wywiadu stwierdzono, że 8 pacjentów (tj. 8,6% hospitalizowanych) nie przyjmuje regularnie leków hipotensyjnych albo przyjmuje tylko niektóre z zapisanych preparatów. Dwie osoby z pozostałych zgłoszonych miały już wcześniej rozpoznane NT wtórne (zwężenie tętnicy nerkowej i niewydolność nerek na tle wielotorbielowatości).

W trakcie hospitalizacji wykonano badania w kierunku wtórnych przyczyn NT, oceniono skuteczność leczenia, prowadzono edukację z zakresu prozdrowotnego stylu życia, a w niektórych przypadkach zmodyfikowano farmakoterapię. Po otrzymaniu wyników badań wyodrębniono grupę 24 pacjentów (25,8% hospitalizowanych), u których wysunięto

Tabela I. Przebieg kwalifikacji pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem NT opornego do zabiegu denerwacji tętnic nerkowych

Etap	Liczba pacjentów (n)	Przyczyna dyskwalifikacji	Zdyskwalifikowani n (%)*, (%)**	Pozostali n (%)***
1.	99	Nie zgłosili się na badanie wstępne	6 (6,1)	93 (93,9)
2.	93	Nieregularne leczenie ambulatoryjne	8 (8,6), (8,6)	85 (85,8)
3.	85	Upřednio rozpoznane NT wtórne	2 (2,3), (2,2)	83 (83,8)
4.	83	Brak technicznych możliwości wykonania zabiegu	5 (6,0), (5,4)	78 (78,8)
5.	78	NT wtórne rozpoznane w trakcie hospitalizacji	24 (30,8), (25,8)	54 (54,5)
6.	54	Zadawalająca kontrola ciśnienia w warunkach ambulatoryjnych	24 (44,4), (25,8)	30 (30,3)
7.	30	Brak zgody na zabieg	15 (50,0), (16,1)	15 (15,1)****

*odsetek procentowy wobec liczby pacjentów na poprzednim etapie

**odsetek procentowy wobec liczby pacjentów hospitalizowanych

***liczba pacjentów na kolejnych etapach kwalifikacji oraz odsetek procentowy wobec zgłoszonych pacjentów

****liczba i odsetek procentowy pacjentów, u których wykonano zabieg

Tabela II. Ogólna charakterystyka pacjentów hospitalizowanych z podejrzeniem opornego NT. Dane socjodemograficzne i chorobowe

Dane socjodemograficzne	Ogółem n = 93 (100,0%)	Pacjenci z prawdziwym NTO n = 30 (32,3%)	Pacjenci z pozornym NTO n = 63 (67,7%)	p*
Płeć męska	55 (59,1)	16 (53,3)	39 (61,9)	0,4318
Wiek (lata)	60,1 (± 10,0)	58,8 (7,1)	60,7 (11,2)	0,1535
Zamieszkanie — miasto	51 (54,8)	17 (56,7)	34 (54,0)	0,8069
Czas trwania NT (lata)	11,9 (± 6,0)	12,0 (± 5,5)	11,8 (± 6,3)	0,9570
Liczba leków hipotensyjnych	4,6 (± 0,9)	5,1 (± 0,8)	4,4 (± 0,9)	0,0012
BMI [kg/m ²]	31,4 (± 4,6)	32,6 (± 4,6)	30,8 (± 4,6)	0,0453
Cukrzyca	32 (34,4)	11 (36,7)	21 (33,3)	0,7518
Przebyty udar mózgu	13 (44,0)	5 (16,7)	8 (12,7)	0,6059
Choroba wieńcowa	22 (23,7)	7 (23,3)	15 (23,8)	0,9597

Dane przedstawiono jako n — liczba chorych (wartość procentowa) lub średnia wartość (± SD)

*p dla testu Chi² lub testu U Manna-Whitneya

podejrzenie wtórnego NT z przyczyn takich jak: zwężenie tętnic nerkowych (n = 11), hiperaldosteronizm pierwotny (n = 7), guz chromochłonny (n = 2), hiperkortyzolemia (n = 2), nadczynność tarczycy (n = 1) i nadczynność przytarczyc (n = 1). Część z tych chorych wymagała dalszej diagnostyki i leczenia specjalistycznego. Po około miesiącu od hospitalizacji pacjenci odbyli wizytę w Poradni Kardiologicznej połączonej z kontrolnym monitorowaniem RR w warunkach ambulatoryjnych (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Podczas tej wizyty okazało się, że kolejne 24 osoby (25,8% hospitalizowanych) mają zadawalającą kontrolę RR potwierdzoną ABPM.

Przyczyną uzyskania docelowych wartości RR mogła być zmiana stylu życia, wcześniejsza modyfikacja leczenia i/lub regularne przyjmowanie zapisanych leków. W wyniku przeprowadzonego postępowania diagnostycznego i zwiększenia kontroli stosowane

terapii z grupy 93 chorych z początkowym rozpoznaniem NTO wyodrębniono 30 pacjentów (32,3%) z prawdziwym NTO oraz 63 osoby (67,5%) z pozornym NTO. Pacjentom z prawdziwym NTO (16 mężczyzn) zaproponowano zabieg denerwacji tętnic nerkowych, na co zgodę wyraziła połowa badanych.

Dane socjodemograficzne oraz chorobowość w grupie pacjentów z NTO prawdziwym i pozornym przedstawiono w tabeli II. Grupy nie różniły się pod względem płci, wieku, miejsca zamieszkania, czasu trwania NT oraz częstości występowania cukrzycy, udaru mózgu i choroby wieńcowej. Pacjenci z prawdziwym NTO przyjmowali większą liczbę leków (5,1 vs. 4,4; p = 0,0012). Statystycznie istotnie wyższy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) występował u pacjentów w tej grupie chorych (32,6 vs. 30,8; p = 0,0453). Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli III. Wykazano istotny

Tabela III. Ogólna charakterystyka pacjentów hospitalizowanych z podejrzeniem opornego NT. Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne	Ogółem n = 93 (100,0%)	Pacjenci z prawdziwym NTO n = 30 (32,3%)	Pacjenci z pozornym NTO n = 63 (67,7%)	p*
Hb [g/dl]	13,8 (± 1,4)	13,9 (± 1,3)	13,7 (± 1,4)	0,6247
RBC [mln/ul]	4,6 (± 0,5)	4,6 (± 0,5)	4,5 (± 0,5)	0,4301
WBC [tys./ul]	7,4 (± 1,9)	7,6 (± 1,8)	7,3 (± 1,9)	0,2927
PLT [tys./ul]	204,7 (± 47,8)	198,5 (± 38,3)	207,7 (± 51,7)	0,6721
KREA [mg/dl]	1,0 (± 0,3)	1,0 (± 0,3)	1,0 (± 0,3)	0,2349
K+ [mmol/l]	4,2 (± 0,5)	4,3 (± 0,4)	4,2 (± 0,5)	0,4619
NA+ [mmol/l]	140,4 (± 2,5)	139,7 (± 2,8)	140,8 (± 2,3)	0,0637
Kwas moczowy [mg/dl]	6,1 (± 1,4)	6,0 (± 1,6)	6,2 (± 1,3)	0,6631
Mocznik [mg/dl]	42,0 (± 12,7)	37,7 (± 11,1)	44,0 (± 13,0)	0,0235
Białkomocz (+)	14 (15,1)	7 (23,3)	7 (11,1)	0,1234

Dane przedstawiono jako n — liczba chorych (wartość procentowa) lub średnia wartość (± SD)
*p dla testu Chi² lub testu U Manna-Whitneya

statystycznie niższy poziom mocznika w grupie chorych z prawdziwym NTO oraz zbliżone do istotności statystycznej niższe stężenie sodu.

Dyskusja

Przyczyny występowania oporności na leczenie NT są bardzo zróżnicowane. Należy zwrócić uwagę na wnikliwość diagnostyczną, gdyż w niniejszym badaniu aż w 24 przypadkach (25,8% chorych) rozpoznano wtórne NT. Najczęstszą przyczyną było zwężenie tętnicy nerkowej u 11,8% chorych, a kolejną pierwotny hiperaldosteronizm u 7,5% chorych. Uzyskane wyniki są zgodne z danymi z literatury, gdzie również zwężenie tętnicy nerkowej wymieniane jest jako jeden z głównych powodów występowania wtórnego NT obok chorób mięszkowych nerek i pierwotnego hiperaldosteronizmu [6]. Zwraca uwagę, że udział wtórnego NT jest częstszy w analizowanej grupie w porównaniu z wcześniejszymi publikacjami, gdzie u 5% badanych stwierdzono wtórne NT w grupie chorych z NTO [7]. Różnica ta wynika z braku możliwości badań diagnostycznych w warunkach ambulatoryjnych u chorych z wcześniejszym podejrzeniem wtórnego NT, stąd rozpoznanie ustalono dopiero w czasie hospitalizacji.

Kluczową rolę w leczeniu NT odgrywa współpraca chorego z lekarzem (*compliance*) i przestrzeganie zaleceń lekarskich (*adherence*). Jest to uznany od 2003 roku w Światowym Raporcie Zdrowia istotny czynnik odpowiadający za wyniki leczenia NT i obejmujący dostosowanie się pacjenta do zaleceń dotyczących stylu życia i regularnego przyjmowania leków. Należy pamiętać o braku właściwego leczenia,

który wynika z postawy lekarza i nieosiągania celów terapeutycznych w wyniku braku modyfikacji dawek i liczby leków. Jest to tak zwana inercja terapeutyczna. Jej przyczyny należy upatrywać w nieznanomości docelowych wartości RR, w obawie przed zbyt niskimi wartościami RR i przekonaniu, że chory nie zaakceptuje większej ilości leków [8, 9].

Z wyników przeprowadzonego w omawianym ośrodku badania wynika, że częstszą przyczyną braku dobrej kontroli RR jest niestosowanie się do zaleconego schematu leczenia. Już podczas przyjęcia do szpitala stwierdzono, że 8 osób (8,6%) nie przyjmuje zaleconych leków. Kolejne 24 osoby (25,8%) po pobycie w szpitalu i niewielkiej zmianie leczenia uzyskały prawidłowe RR podczas wizyty kontrolnej i w pomiarach ABPM. W cytowanym już badaniu 58% chorych stosowało niewłaściwy schemat leczenia ze zbyt małymi dawkami diuretyków, a 16% pacjentów nie stosowało się do zaleceń lekarskich [7].

W niniejszej analizie prawdziwe NTO występowało u 30% pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem NTO. Wśród tej grupy pacjentów stwierdzono istotnie większą masę ciała i BMI, co świadczy o nieprzestrzeganiu zasad modyfikacji stylu życia, w tym zmniejszenia masy ciała. Pacjenci z NTO przyjmowali istotnie większą liczbę leków hipotensyjnych, mimo to nie uzyskiwali dobrej kontroli RR.

Oceniając chorych z NTO w wielu wcześniejszych badaniach, okazało się, że do ważnych predyktorów braku kontroli RR można zaliczyć wiek powyżej 75 lat, przerost lewej komory i otyłość z BMI powyżej 30 kg/m² [10]. Pacjenci z NTO charakteryzowali się częstszym występowaniem powikłań narządowych [11]. W omawianej grupie pacjentów z NTO częściej pojawiał się również białkomocz, jako wykładnik

uszkodzenia nerek. Nie wykazano większej częstości występowania cukrzycy w grupie chorych. Nie udało się też stwierdzić częstszego pojawiania się NTO w grupie osób starszych.

Przeprowadzone badanie wykazało, że bardzo często mamy do czynienia z pozorną opornością NT. Stosowanie przez lekarzy właściwych schematów leczenia, z prawidłowymi dawkami leków hipotensyjnych, oraz przestrzeganie przez pacjentów zaleceń dotyczących terapii i modyfikacji stylu życia w istotny sposób zmniejsza liczbę chorych z NTO. Konieczne jest zwrócenie bacznej uwagi na współpracę między lekarzem, pielęgniarką środowiskową oraz pacjentem w celu osiągnięcia lepszych wyników leczenia NT. Kolejnym ważnym problemem jest nadal duża liczba nierozpoznanych wtórnych postaci NT, które można skutecznie leczyć.

Wnioski

1. Stosunkowo duża grupa pacjentów z rozpoznaniem NTO nie spełnia kryteriów rozpoznania i są to chorzy z pozornym NTO.
2. Częstą przyczyną NTO jest obecność niewykrytego wtórnego NT; należy zachować czujność diagnostyczną, lecząc chorych z NTO.

Piśmiennictwo

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal*

of Hypertension. 2013; 31(7): 1281–1357, doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc).

2. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego — wersja skrócona. *Kardiologia Polska*. 2015; 73(8): 676–700, doi: [10.5603/kp.2015.0157](https://doi.org/10.5603/kp.2015.0157).

3. Januszewicz A, Prejbisz A. Oporne nadciśnienie tętnicze. Zasady postępowania w praktyce lekarskiej. *Via Medica*, Gdańsk 2009.

4. Szwench E, Florczak E, Prejbisz A, et al. Oporne nadciśnienie tętnicze — postępy w diagnostyce i leczeniu *Kardiologia Polska* 2012; 70. ; 1: 66–74.

5. Florczak E, Januszewicz A, Prejbisz A, et al. Frequency of obstructive sleep apnea and other common secondary hypertension causes in patients with true resistant hypertension. *J Hypertens*. 2010; 28: 536–537.

6. Lever AF, Swales JD. Investigating the hypertensive patient: an overview. W: red. *Textbook of hypertension*. Blackwell Scientific Publications, Oxford. ; 1994: 1026–1030.

7. Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *JAMA*. 2014; 311(21): 2216–2224, doi: [10.1001/jama.2014.5180](https://doi.org/10.1001/jama.2014.5180), indexed in Pubmed: [24893089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893089/).

8. World Health Organization: Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization 2003. Last accessed May1. ; 2006.

9. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 2006; 19(11): 1190–1196, doi: [10.1016/j.amjhyper.2006.04.006](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.04.006), indexed in Pubmed: [17070434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070434/).

10. Calhoun D, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Circulation*. 2008; 117: 510–526.

11. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, et al. RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens*. 2005; 18(5 Pt 1): 619–626, doi: [10.1016/j.amjhyper.2004.11.021](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.11.021), indexed in Pubmed: [15882544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15882544/).