연구보고서

24시간 혈압 측정검사를 통해 진단된 난치성 고혈압의 유병률과 예후에 관한 연구

연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과 **윤민재, 이찬주, 박성하***
질병관리청 국립보건연구원 만성질환융복합연구부 심혈관질환연구과 **이정원, 이승희, 김원호***

*교신저자: shpark0530@yuhs.ac, 02-2228-8455; jhkwh@nih.go.kr, 043-719-8650

초 록

난치성 고혈압은 낮은 유병률 때문에 예후에 관한 연구가 많이 이루어지지 않았다. 본 연구에서는 난치성 고혈압의 예후를 조사하고, 이를 저항성 고혈압 및 비저항성 고혈압의 예후와 비교하였다.

후향적으로 2012년부터 2019년까지 단일 3차 의료기관에서 24시간 생활혈압검사를 시행한 고혈압 환자 16,284명을 대상으로 하여 연구를 진행하였다. 조절되지 않는 혈압은 24시간 평균혈압 130/80 mmHg 이상으로 정의하였다. 저항성 고혈압은 이뇨제를 포함한 3개의 항고혈압 약제의 사용에도 조절되지 않는 혈압 또는 4개 이상의 항고혈압 약제를 사용하는 경우로 정의하였다. 난치성 고혈압은 5개 이상의 항고혈압 약제의 사용에도 조절되지 않는 혈압으로 정의하였다.

16,284명의 고혈압 환자(평균 나이 59.2세, 남성 52.7%) 중에서 1,501명(9.2%)이 저항성 고혈압, 150명(0.9%)이 난치성 고혈압이었다. 만성 신질환, 말기 신질환, 심부전, 뇌졸중, 좌심실 비대의 유병률이 비저항성 고혈압, 저항성 고혈압, 난치성 고혈압 순으로 높아지는 양상을 보였다. 또한 24시간 생활혈압검사에서 야간 혈압이 주간 혈압보다 높은 비율도 난치성 고혈압 환자에서 가장 높았고, 저항성 고혈압, 비저항성 고혈압 환자 순이었다. 중위 추적관찰 3.9년 동안, 심혈관계 사망 위험은 비저항성 고혈압 환자에 비해 저항성 고혈압(위험비 1.62, 95% 신뢰구간 1.16-2.26)과 난치성 고혈압(위험비 5.22, 95% 신뢰구간 3.04-8.96) 환자에서 높은 것을 확인할 수 있었다.

결론적으로 24시간 생활혈압으로 정의되는 난치성 고혈압 환자는 비저항성 고혈압 또는 저항성 고혈압과 비교하여 더 높은 심혈관계 사망 및 총 사망과 연관이 있는 것으로 확인되었다. 따라서, 난치성 고혈압 환자에 대한 조기 진단 및 예방관리 방안 마련이 절실히 필요하다.

주요 검색어: 24시간 생활혈압검사, 심혈관계 사망, 저항성 고혈압, 난치성 고혈압

들어가는 말

고혈압은 심혈관계 질환의 중요한 위험인자이며, 혈압을 목표 혈압 이하로 조절하는 것이 심혈관계 사건의 발생 감소와 연관이 있음이 밝혀져 있다[1,2]. 일부 약물치료에도 혈압 목표를 달성하지 못하는 고혈압 환자들이 있으며, 가장 최근 정의에 의하면 저항성 고혈압은 3개 이상의 항고혈압 약제(일반적으로 레닌 안지오텐신계 차단제, 칼슘 채널 차단제, 이뇨제)의 사용에도 조절되지 않는 혈압 또는 4개 이상의 항고혈압약제를 사용하는 경우로 정의하고 있다[3]. 저항성 고혈압의 유병률은 전체 고혈압 환자의 12~18% 정도를 차지하고 있으며, 증가된 심혈관계 사건, 만성 신질환, 사망률 등과 연관이 있는 것으로 밝혀져 있다[4].

이러한 저항성 고혈압 환자 중, 정의상 5개 이상의 고혈압 약제에도 혈압 목표를 달성하지 못하는 난치성 고혈압이 있다. 이러한 난치성 고혈압의 유병률은 전체 치료받는 고혈압 환자의 0.5~1.4% 정도를 차지하는 것으로 보고되었으며, 고령, 만성 신부전,

당뇨, 이전 뇌졸중, 관상동맥 질환 등과 밀접하게 연관되어있는 것으로 알려져 있다[5–7]. 이는 조절되지 않는 혈압과 동반질환 대부분이 난치성 고혈압의 나쁜 예후와 연관이 있음을 추정하게 해준다. 하지만 난치성 고혈압은 낮은 유병률 때문에 많은 연구가 이루어지지 않았으며 비저항성 고혈압과 비교하여 실제 예후가 어떤지에 대해서는 연구된 바가 거의 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 16,284명의 단일센터 고혈압 환자를 대상으로, 난치성 고혈압의 예후를 평가하고, 이를 저항성 고혈압과 일반 비저항성 고혈압 환자들의 예후를 비교 분석해 보고자 한다.

몸 말

1. 연구 방법

1) 연구 대상

본 연구에서는 2012년부터 2019년까지 단일 3차 의료기관(세브란스병원)에서 24시간 생활혈압검사를 시행한 19,988명의 고혈압 환자를 분석하였다. 환자 중 인구학적 정보나 혈액검사 결과가 없거나 심장이식을 받은 사람을 제외하였으며, 고혈압 약제를 복용하지 않으면서 24시간 생활혈압검사에서 혈압조절이 잘 되는 환자를 제외하였다. 최종 16,284명 환자를 대상으로 2020년 12월까지의 임상정보 및 결과를 분석하였다.

2) 24시간 생활혈압검사 및 진료실 혈압

A&D회사의 Takeda TM–2430 모델을 이용하여 24시간 생활혈압검사를 시행하였다. 30분마다 혈압을 측정하였으며, 생활혈압검사는 24시간, 주간 혈압, 야간 혈압 값으로 나누어 평균값을 구하였다. 환자는 주간 혈압과 야간 혈압 비율에 따라서 추가적인 구분을 통해 분석하였다. 진료실 혈압은 후향적 연구 설계로 인해 통일된 동일 기기로 측정하지 못하였다.

3) 고혈압 용어 정의

주 분석에서는 24시간 평균혈압이 130/80 mmHg 이상인 경우를 조절이 안되는 혈압으로 정의하였다. 저항성 고혈압은 이뇨제를 포함한 3개의 항고혈압 약제의 사용에도 조절되지 않는 혈압 또는 4개 이상의 항고혈압 약제를 사용하는 경우로 정의하였다. 난치성 고혈압은 5개 이상의 항고혈압 약제의 사용에도 혈압이 조절되지 않는 경우로 정의하였다.

4) 데이터 수집

의무기록 분석을 통해 기본 인구학적, 혈액검사, 약물투여력, 심초음파 검사를 분석하였다. 연구의 일차 목표점으로는 심혈관계 사망으로 하였으며, 이차 목표점은 총 사망으로 하였다.

2. 연구 결과

1) 기초 임상 정보

연구 대상자들의 평균 나이는 59.2±15.5세이며, 남성이 52.7%를 차지하였다. 총 16,284명의 환자 중 저항성 고혈압과 난치성 고혈압의 환자는 각각 1,501명(9.2%), 150명(0.9%)이었다. 저항성과 난치성 고혈압을 합친 1,651명의 환자 중 9.1%인 150명이 난치성 고혈압이었다. 표 1에서는 각 고혈압 유형에 따른 인구학적 정보, 동반질환, 혈액검사, 심초음파 분석 결과를 보여주고 있다.

난치성 고혈압 환자군에서 비만, 당뇨, 만성 신질환, 말기 신질환, 심부전, 관상동맥 재관류, 뇌졸중의 유병률이 비저항성 고혈압과 저항성 고혈압 환자군에서 보다 높았다. 한편, 저항성 고혈압 환자에서도 비만, 당뇨, 고지혈증, 만성 신질환, 말기 신질환, 심부전, 심근경색, 관상동맥 재관류, 뇌졸중의 유병률이 비저항성 고혈압 환자보다 더 높은 양상을 보였다. 정의에서 확인해 볼 수 있듯이 난치성 고혈압은 다른 고혈압 유형보다 많은 개수의 고혈압 약제를 사용하고 있었다. 난치성 고혈압 환자는 저항성이나 비저항성 고혈압에 비해 좌심실 박출률이 더 낮고, 크레아티닌 수치는 더 높았다. 또한 심초음파 좌심실 질량지수 및 좌심실 비대 유병률도 난치성 고혈압에서 더 높았다.

표 1. 고혈압 유형에 따른 임상양상

	전체 (n=16,284)	비저항성 고혈압 (n=14,633)	저항성 고혈압 (n=1,501)	난치성 고혈압 (n=150)	P-value
임상양상					
나이, 세	59.2 ± 15.5	58.7 ± 15.5	63.6 ± 14.6	61.3 ± 17.4	<0.001
남성	8,586 (52.7)	7,745 (52.9)	754 (50.2)	87 (58.0)	0.321
체질량지수, kg/m²	24.8 ± 3.6	24.7 ± 3.5	25.7 ± 4.0	26.4 ± 4.8[a]	<0.001
비만(체질량지수 25 kg/m² 이상)	7,046 (43.3)	6,166 (42.1)	794 (52.9)	86 (57.3)[a]	<0.001
당뇨	4,580 (28.1)	3,758 (25.7)	744 (49.6)	78 (52.0)[a]	<0.001
고지혈증	9,751 (59.9)	8,485 (58.0)	1,153 (76.8)	113 (75.3)[a]	<0.001
만성 신질환	2,555 (15.7)	1,959 (13.4)	512 (34.1)	84 (56.0)[ab]	<0.001
말기 신질환	377 (2.3)	246 (1.7)	109 (7.3)	22 (14.7)[ab]	<0.001
심부전	215 (1.3)	127 (0.9)	75 (5.0)	13 (8.7)[a]	<0.001
심근경색	368 (2.3)	292 (2.0)	70 (4.7)	6 (4.0)	<0.001
관상동맥 재관류	1,373 (8.4)	1,161 (7.9)	192 (12.8)	20 (13.3)[a]	<0.001
뇌졸중	3,605 (22.1)	3,093 (21.1)	449 (29.9)	63 (42.0)[a]	<0.001
암	1,262 (7.7)	1,134 (7.7)	113 (7.5)	15 (10.0)	0.769
흡연 (n=8,438)	1,082 (12.8)	935 (12.8)	128 (12.7)	19 (11.1)	0.863
약물					
고혈압 약제 갯수	1.2 ± 1.3	0.9 ± 1.0	3.6 ± 0.6	5.2 ± 0.4[ab]	<0.001
레닌 안지오텐신계 차단제	6,620 (40.7)	5,087 (34.8)	1,385 (92.3)	148 (98.7)[ab]	<0.001
베타 차단제	3,373 (20.7)	2,235 (15.3)	991 (66.0)	147 (98.0)[ab]	<0.001
칼슘 채널 차단제	5,985 (36.8)	4,549 (31.1)	1,288 (85.8)	148 (98.7)[ab]	<0.001
이뇨제	2,614 (16.1)	1,028 (7.0)	1,438 (95.8)	147 (98.0)[ab]	<0.001
미네랄코르티코이드 수용체 길항제	497 (3.1)	218 (1.5)	199 (13.3)	80 (53.3)[ab]	<0.001
알파 차단제	243 (1.5)	66 (0.5)	90 (6.0)	87 (58.0)[ab]	<0.001
혈관 확장제	53 (0.3)	14 (0.1)	17 (1.1)	22 (14.7)[ab]	<0.001
스타틴	8,068 (49.5)	6,937 (47.4)	1026 (68.4)	105 (70.0)[a]	<0.001
혈액검사					
혈청 크레아티닌, mg/dL	1.02 ± 1.22	0.96 ± 1.04	1.52 ± 2.18	2.25 ± 3.21[ab]	<0.001
사구체여과율, ml/min/1.73 m²	86.3 ± 24.2	88.0 ± 22.8	72.0 ± 29.5	60.0 ± 33.7[a]	<0.001
헤모글로빈, g/dL	13.8 ± 1.8	13.9 ± 1.8	13.1 ± 2.1	12.5 ± 2.5[a]	<0.001
총콜레스테롤, mg/dL	176.7 ± 42.3	178.0 ± 41.9	164.9 ± 41.9	164.6 ± 64.7[a]	<0.001
LDL 콜레스테롤, mg/dL	102.0 ± 35.9	102.9 ± 35.7	94.3 ± 34.7	98.4 ± 52.5[a]	<0.001
심초음파 결과					
좌심실 박출률, % (n=12,246)	66.2 ± 8.5	66.5 ± 7.8	64.3 ± 11.9	61.7 ± 12.9[ab]	<0.001
좌심실 질량지수, g/m² (n=12,185)	97.4 ± 25.6	95.4 ± 23.6	110.6 ± 31.4	133.0 ± 44.9[ab]	<0.001
좌심실 비대 (n=12,185)	3,889 (31.9)	3,099 (28.8)	688 (52.8)	102 (72.9)[ab]	<0.001

[a] P <0.05 vs. 비저항성 고혈압, [b] P <0.05 vs. 저항성 고혈압

2) 혈압검사

난치성 고혈압 환자의 진료실 수축기 혈압 및 24시간, 주간, 야간 수축기 및 이완기 혈압이 다른 고혈압 유형에서보다 높았다(표 2). 24시간, 주간, 야간 수축기 혈압은 비저항성 고혈압, 저항성 고혈압, 난치성 고혈압 환자군 순서대로 높아지는 경향을 보였다(P for trend <0.001). 난치성 고혈압 환자군은 야간/주간 수축기 혈압 비율이 더 높았고, 24시간 생활혈압검사에서도 야간/주간 수축기 혈압 비율이 더 높은 것을 확인할 수 있었다. 이러한 경향은 비저항성, 저항성, 난치성 고혈압 환자군으로 갈수록 증가하는 모습을 보였다(그림 1).

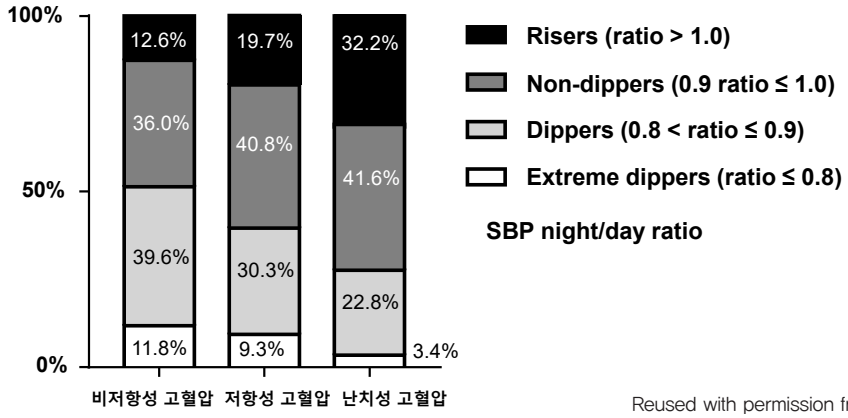
3) 고혈압 유형에 따른 사망률

총 16,284명의 환자 중 중위 추적관찰 3.9년 동안 총 사망, 심혈관계 사망이 각각 802명(4.9%), 228명(1.4%) 발생하였다. 고혈압

표 2. 고혈압 유형별 24시간 생활혈압 검사와 진료실 혈압

	전체 (n = 16,284)	비저항성 고혈압 (n = 14,633)	저항성 고혈압 (n = 1,501)	난치성 고혈압 (n = 150)	P-value
진료실 혈압					
진료실 수축기 혈압, mmHg	136.9 ± 18.3	136.7 ± 18.0	137.0 ± 20.3	144.1 ± 22.3[ab]	0.216
진료실 이완기 혈압, mmHg	83.7 ± 13.2	83.9 ± 13.1	80.7 ± 13.2	82.9 ± 16.3	<0.001
심박수, 맥박수/분	73.6 ± 13.3	73.5 ± 13.3	73.9 ± 13.4	72.2 ± 13.7	0.523
생활혈압 검사					
24시간 수축기 혈압, mmHg	138.8 ± 16.4	138.5 ± 16.1	140.7 ± 19.4	153.9 ± 19.6[ab]	<0.001
24시간 이완기 혈압, mmHg	82.6 ± 9.8	82.6 ± 9.7	80.7 ± 10.2	85.9 ± 13.0[ab]	<0.001
주간 수축기 혈압, mmHg	143.2 ± 16.4	142.9 ± 16.1	143.9 ± 19.3	155.3 ± 18.6[ab]	<0.001
주간 이완기 혈압, mmHg	85.6 ± 10.2	85.7 ± 10.2	83.0 ± 10.6	87.4 ± 13.4[ab]	<0.001
야간 수축기 혈압, mmHg	129.8 ± 19.5	129.3 ± 19.1	133.8 ± 22.8	149.5 ± 23.0[ab]	<0.001
야간 이완기 혈압, mmHg	76.3 ± 10.9	76.3 ± 10.8	75.9 ± 11.8	82.3 ± 13.9[ab]	0.772
야간/주간 수축기 혈압 비	0.91 ± 0.09	0.90 ± 0.09	0.93 ± 0.09	0.96 ± 0.10[ab]	<0.001
Risers/non-dipper	8,155 (50.7)	7,135 (48.8)	909 (60.6)	111 (74.0)[ab]	<0.001

[a] P <0.05 vs. 비저항성 고혈압, [b] P <0.05 vs. 저항성 고혈압

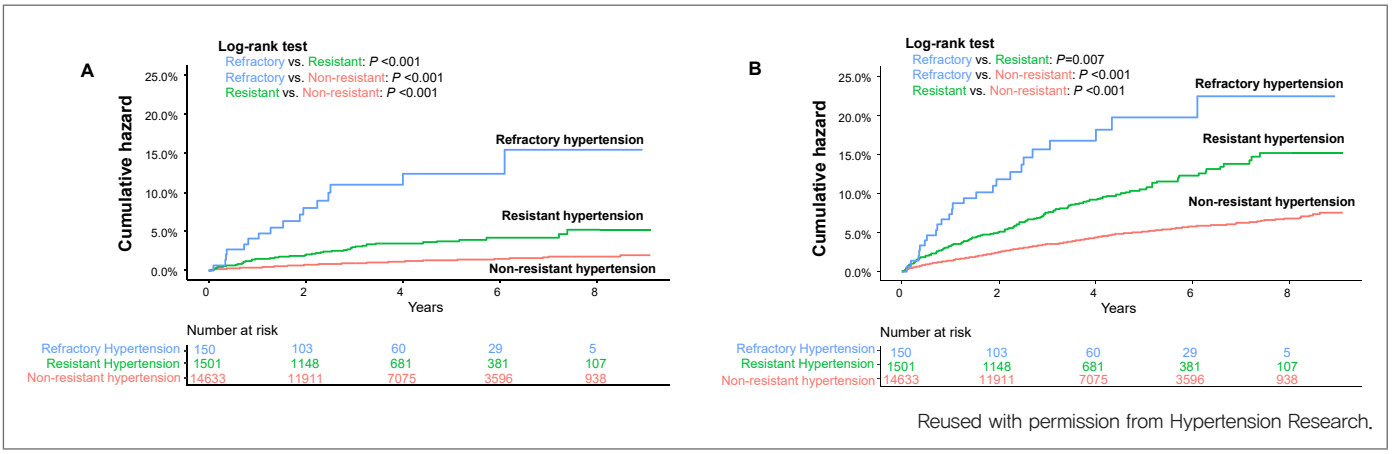


Reused with permission from Hypertension Research.

그림 1. 고혈압 유형에 따른 혈압 강하 카테고리

표 3. 고혈압 유형에 따른 사망

	난치성 고혈압 (n=150)	저항성 고혈압 (n=1,501)	비저항성 고혈압 (n=14,633)	P-value
심혈관계 사망				
이벤트 수	16	48	164	
사망률(1,000인-년)	29.3	7.9	2.7	
비보정 위험비(95% CI)	10.68 (6.39-17.84)	2.96 (2.14-4.08)	1.00 (ref.)	<0.001
보정 위험비(95% CI)	5.22 (3.04-8.96)	1.62 (1.16-2.26)	1.00 (ref.)	<0.001
총 사망				
이벤트 수	25	140	637	
사망률(1,000인-년)	45.7	23.0	10.3	
비보정 위험비(95% CI)	4.32 (2.90-6.46)	2.23 (1.85-2.67)	1.00 (ref.)	<0.001
보정 위험비(95% CI)	2.69 (1.78-4.05)	1.47 (1.22-1.77)	1.00 (ref.)	<0.001



Reused with permission from Hypertension Research.

그림 2. 고혈압 유형에 따른 심혈관계 사망(A), 총 사망(B)

유형으로 나누었을 때 심혈관계 사망률은 각각 1,000인년당 2.7명, 7.9명, 29.3명이었다(표 3). 그림 2의 카플란-마이어 곡선을 보면, 난치성 고혈압 환자군에서 다른 고혈압 유형보다 높은 심혈관계 사망을 확인할 수 있었다. 다변수 콕스 생존 분석 결과를 보면, 심혈관계 사망은 일반 고혈압 환자에 비해 저항성 고혈압(위험비 1.62, 95% 신뢰구간 1.16–2.26), 난치성 고혈압(위험비 5.22, 95% 신뢰구간 3.04–8.96) 환자군에서 높아지는 것을 확인할 수 있었다. 총 사망도 심혈관계 사망과 마찬가지 결과를 보였다. 서브그룹 분석에서 고혈압 유형과 심혈관계 사망은 나이, 성별, 체질량지수, 동반질환, 스타틴 사용과 무관하게 일관된 결과를 보였다. 조절되지 않는 혈압의 정의를 24시간 평균혈압이 아닌 주간 혈압 또는 주간 혈압과 진료실 혈압의 조합으로 변경 시에도 동일한 결과를 얻을 수 있었다.

맺는 말

이번 분석 결과에서 중요한 점은 다음과 같다. 첫째로, 저항성 고혈압과 난치성 고혈압의 유병률은 각각 9.2%, 0.9%로 확인되었다. 둘째로, 만성 신질환, 말기 신질환, 심부전, 뇌졸중, 좌심실 비대 및 24시간 생활혈압검사에서 야간 혈압이 주간 혈압보다 높은 비율은 일반 고혈압, 저항성 고혈압, 난치성 고혈압 순으로 높아지는 양상을 보였다. 셋째로, 중위 추적관찰 3.9년 동안, 심혈관계 사망은 비저항성 고혈압 환자에 비해 저항성 고혈압(위험비 1.62, 95% 신뢰구간 1.16–2.26)과 난치성 고혈압(위험비 5.22, 95% 신뢰구간 3.04–8.96) 환자군에서 높은 것을 확인할 수 있었다.

본 연구의 제한점으로는 후향적 분석을 시행하였다는 점, 이차성

고혈압이나 가성 고혈압을 배제하지 못한 점이 있고, 사망이 아닌 심혈관계 이벤트를 포함한 분석을 하지 못한 한계가 있으며, 24시간 생활혈압검사를 시행한 당시의 기초 혈압수치만으로 분석하였다는 한계점들을 들 수 있겠다.

결론적으로 24시간 생활혈압으로 정의되는 난치성 고혈압 환자는 비저항성 고혈압 또는 저항성 고혈압 환자군과 비교하여 더 높은 심혈관계 사망 및 총 사망과 연관이 되어 있음을 알 수 있었다. 마지막으로, 우리나라 심혈관계 질환 사망 및 총 사망을 줄이기 위해서는 난치성 고혈압과 저항성 고혈압 환자에 대한 조기 진단, 예방관리 및 치료 방안 마련이 필요하다 하겠다.

① 이전에 알려진 내용은?

난치성 고혈압은 유병률이 전체 고혈압 환자의 0.5~1.4% 정도로 낮다고 보고되어있으며, 이러한 낮은 유병률 때문에 예후에 관한 많은 연구가 이루어지지 않았다.

② 새로이 알게 된 내용은?

24시간 생활혈압 검사로 정의되는 난치성 고혈압은 비저항성 고혈압이나 저항성 고혈압보다 더 높은 만성 신질환, 말기 신질환, 심부전, 뇌졸중, 좌심실 비대의 유병률과 큰 연관성을 보였다. 또한 난치성 고혈압은 비저항성 고혈압이나 저항성 고혈압보다 높은 심혈관계 사망 또는 총 사망 위험을 보였다.

③ 시사점은?

난치성 고혈압은 저항성 고혈압이나 비저항성 고혈압보다 예후가 나빠, 적절한 조기 진단, 예방관리 및 치료가 중요함을 시사해준다.

이 글은 질병관리청 국립보건연구원 심혈관질환연구과에서 발주한 다년도과제 「저항성 고혈압의 진단 및 관리를 위한 근거 창출」(2단계, 2021-2023)(2021-ER-0903-00)을 통해 수행한 결과이며, 2022년 1월 Hypertension Research 학술지에 게재된 논문의 일부 내용이 포함되어 있습니다.

Citation: Yoon MJ, You SC, Oh J, et al. Prevalence and prognosis of refractory hypertension diagnosed using ambulatory blood pressure measurements. Hypertension Research 2022, 1–10. https://doi.org/10.1038/s41440-021-00845-5

참고문헌

1. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. Lancet 2014;383:1899-1911.
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:957-967.
3. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al, American Heart Association Professional/Public E, Publications Committee of the Council on H, Council on C, Stroke N, Council on Clinical C, Council on G, Precision M, Council on Peripheral Vascular D, Council on Quality of C, Outcomes R, Stroke C. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension 2018;72:e53-e90.
4. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. Hypertension 2011;57:1076-1080.
5. Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, Al-Akchar M, Nolasco Morales CE, Calhoun DA, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. J Hypertens 2019;37:1797-1804.
6. Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, Blanch P, Vinyoles E, Banegas JR, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractory Hypertension. J Am Heart Assoc 2017;6:e007365.
7. Calhoun DA, Boothlll JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, populationbased cohort. Hypertension 2014;63:451-458.

Abstract

Prevalence and prognosis of refractory hypertension diagnosed using ambulatory blood pressure measurements

Minjae Yoon, Chan Joo Lee, Sungha Park
Division of Cardiology, Severance Cardiovascular Hospital and Integrative Research Center for Cerebrovascular and Cardiovascular diseases, Yonsei University College of Medicine
Joung-Won Lee, Seung Hee Lee, Won-Ho Kim
Division of Cardiovascular Disease Research, Department of Chronic Disease Convergence Research, Korea National Institute of Health (KNIH), Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA)

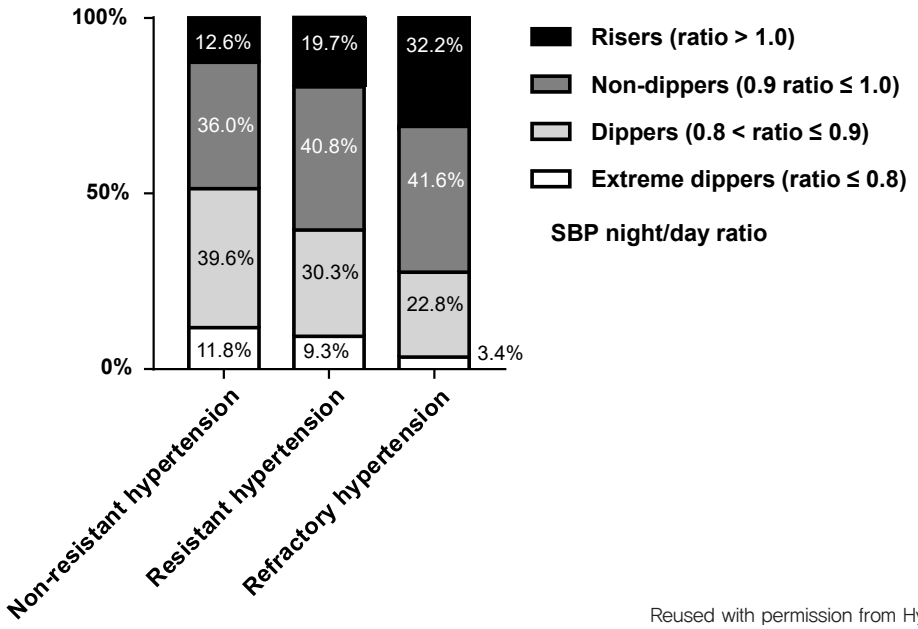
The prognosis of refractory hypertension is largely unknown due to its low prevalence. This study aimed to investigate the prognosis of refractory hypertension and compare it with those of resistant and non-resistant hypertension. We retrospectively analyzed the data of 16,284 participants with hypertension who underwent ambulatory blood pressure (BP) monitoring between 2012 and 2019 at a tertiary center. Uncontrolled BP was defined as a 24-h BP ≥130/80 mmHg on ambulatory BP monitoring. Resistant hypertension was defined as uncontrolled BP despite the use of three antihypertensive medications including a diuretic or the use of ≥4 drugs regardless of BP control. Refractory hypertension was defined as uncontrolled BP despite the use of ≥5 antihypertensive medications. Among 16,284 patients with hypertension (mean age 59.2 ± 15.5 years, 52.7% men), the patients with resistant and refractory hypertension were 1501 (9.2%) and 150 (0.9%), respectively. The prevalence of chronic kidney disease, end-stage renal disease, heart failure, previous stroke, left ventricular hypertrophy, and the riser/non-dipper patterns of circadian BP rhythm progressively increased from patients with non-resistant hypertension to patients with resistant hypertension to patients with refractory hypertension. During a median follow-up of 3.9 years, the risk of cardiovascular mortality progressively increased from patients with non-resistant hypertension to patients with resistant hypertension (hazard ratio 1.62, 95% confidence interval 1.16–2.26) to patients with refractory hypertension (hazard ratio 5.22, 95% confidence interval 3.04–8.96). In conclusion, refractory hypertension, defined as uncontrolled ambulatory BP levels, was associated with higher risk of all-cause and cardiovascular mortality than non-resistant or resistant hypertension.

Keywords: Ambulatory blood pressure monitoring, Cardiovascular death, Resistant hypertension, Refractory hypertension

Table 1. Baseline characteristics according to hypertensive phenotype

	All patients (n=16,284)	Non-resistant hypertension (n=14,633)	Resistant hypertension[a] (n=1,501)	Refractory hypertension (n=150)	P-value
Clinical characteristics					
Age, years	59.2 ± 15.5	58.7 ± 15.5	63.6 ± 14.6	61.3 ± 17.4	<0.001
Male	8,586 (52.7)	7,745 (52.9)	754 (50.2)	87 (58.0)	0.321
BMI, kg/m²	24.8 ± 3.6	24.7 ± 3.5	25.7 ± 4.0	26.4 ± 4.8[b]	<0.001
Obesity (BMI ≥ 25kg/m²)	7,046 (43.3)	6,166 (42.1)	794 (52.9)	86 (57.3)[b]	<0.001
Diabetes mellitus	4,580 (28.1)	3,758 (25.7)	744 (49.6)	78 (52.0)[b]	<0.001
Dyslipidemia	9,751 (59.9)	8,485 (58.0)	1,153 (76.8)	113 (75.3)[b]	<0.001
Chronic kidney disease	2,555 (15.7)	1,959 (13.4)	512 (34.1)	84 (56.0)[bc]	<0.001
End-stage renal disease	377 (2.3)	246 (1.7)	109 (7.3)	22 (14.7)[bc]	<0.001
Heart failure	215 (1.3)	127 (0.9)	75 (5.0)	13 (8.7)[b]	<0.001
Myocardial infarction	368 (2.3)	292 (2.0)	70 (4.7)	6 (4.0)	<0.001
Coronary revascularization	1,373 (8.4)	1,161 (7.9)	192 (12.8)	20 (13.3)[b]	<0.001
Stroke	3,605 (22.1)	3,093 (21.1)	449 (29.9)	63 (42.0)[b]	<0.001
Previous malignancy	1,262 (7.7)	1,134 (7.7)	113 (7.5)	15 (10.0)	0.769
Smokingd (n=8,438)	1,082 (12.8)	935 (12.8)	128 (12.7)	19 (11.1)	0.863
Medication					
Number of antihypertensive medication	1.2 ± 1.3	0.9 ± 1.0	3.6 ± 0.6	5.2 ± 0.4[bc]	<0.001
RAS inhibitor (ACEi/ARB)	6,620 (40.7)	5,087 (34.8)	1,385 (92.3)	148 (98.7)[bc]	<0.001
Beta-blocker	3,373 (20.7)	2,235 (15.3)	991 (66.0)	147 (98.0)[bc]	<0.001
Calcium channel blocker	5,985 (36.8)	4,549 (31.1)	1,288 (85.8)	148 (98.7)[bc]	<0.001
Diuretic	2,614 (16.1)	1,028 (7.0)	1,438 (95.8)	147 (98.0)[bc]	v0.001
MRA	497 (3.1)	218 (1.5)	199 (13.3)	80 (53.3)[bc]	<0.001
Alpha-blocker	243 (1.5)	66 (0.5)	90 (6.0)	87 (58.0)[bc]	<0.001
Direct vasodilator	53 (0.3)	14 (0.1)	17 (1.1)	22 (14.7)[bc]	<0.001
Statin	8,068 (49.5)	6,937 (47.4)	1026 (68.4)	105 (70.0)[b]	<0.001
Laboratory data					
Serum creatinine level, mg/dL	1.02 ± 1.22	0.96 ± 1.04	1.52 ± 2.18	2.25 ± 3.21[bc]	<0.001
eGFR, ml/min/1.73 m²	86.3 ± 24.2	88.0 ± 22.8	72.0 ± 29.5	60.0 ± 33.7[b]	<0.001
Hemoglobin level, g/dL	13.8 ± 1.8	13.9 ± 1.8	13.1 ± 2.1	12.5 ± 2.5[b]	<0.001
Total cholesterol level, mg/dL	176.7 ± 42.3	178.0 ± 41.9	164.9 ± 41.9	164.6 ± 64.7[b]	<0.001
LDL cholesterol level, mg/dL	102.0 ± 35.9	102.9 ± 35.7	94.3 ± 34.7	98.4 ± 52.5[b]	<0.001
Echocardiographic parameters					
LVEF, % (n=12,246)[e]	66.2 ± 8.5	66.5 ± 7.8	64.3 ± 11.9	61.7 ± 12.9[bc]	<0.001
LVMI, g/m² (n=12,185)[e]	97.4 ± 25.6	95.4 ± 23.6	110.6 ± 31.4	133.0 ± 44.9[bc]	<0.001
LVH (n=12,185)[e]	3,889 (31.9)	3,099 (28.8)	688 (52.8)	102 (72.9)[bc]	<0.001

Values are expressed as mean ± standard deviation, or number (%).
[a] Excluding those with refractory hypertension.
[b] P <0.05 vs. non-resistant, [c] P <0.05 vs. resistant
[d] Smoking data was available only in 8,438 participants.
[e] LVEF data was available only in 12,246 participants, and LVMI and LVH was available only in 12,185 participants.
Abbreviation: ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL, low-density lipoprotein; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVH, left ventricular hypertrophy; LVMI, left ventricular mass index; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; RAS, renin-angiotensin system.



Reused with permission from Hypertension Research.

Figure 1. Distribution of dipping categories according to hypertensive phenotype

Table 2. Differences in office and ambulatory blood pressure measurements (ABPM) according to hypertensive phenotype

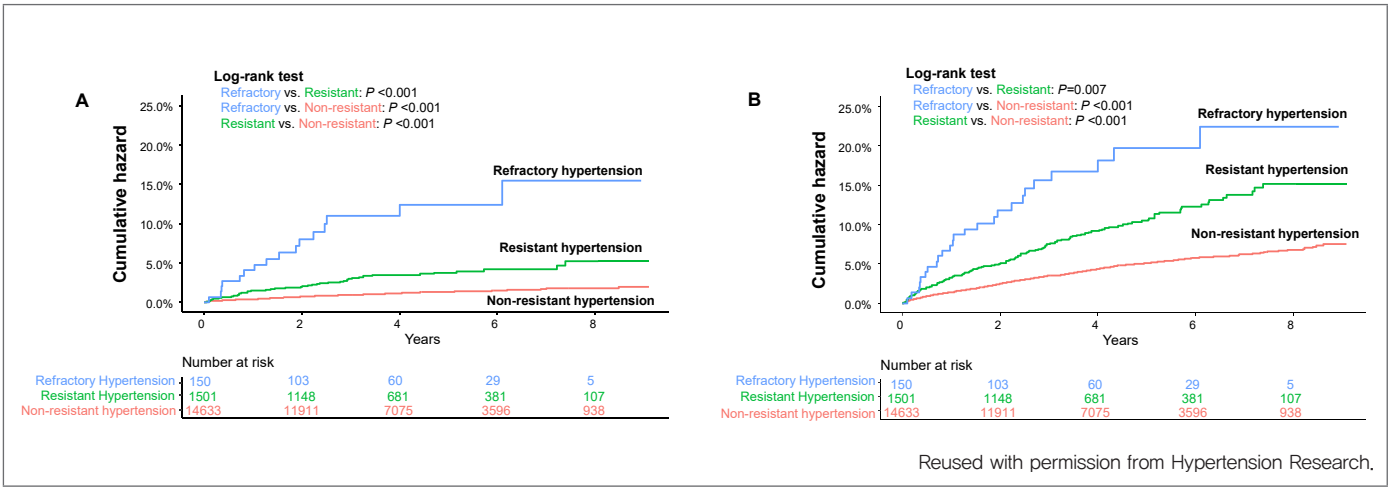
	All patients (n=16,284)	Non-resistant hypertension (n=14,633)	Resistant hypertension[a] (n=1,501)	Refractory hypertension (n=150)	P-value
Office measurements					
Office SBP, mmHg	136.9 ± 18.3	136.7 ± 18.0	137.0 ± 20.3	144.1 ± 22.3[ab]	0.216
Office DBP, mmHg	83.7 ± 13.2	83.9 ± 13.1	80.7 ± 13.2	82.9 ± 16.3	<0.001
Heart rate, beats/min	73.6 ± 13.3	73.5 ± 13.3	73.9 ± 13.4	72.2 ± 13.7	0.523
ABPM					
24-h SBP, mmHg	138.8 ± 16.4	138.5 ± 16.1	140.7 ± 19.4	153.9 ± 19.6[ab]	<0.001
24-h DBP, mmHg	82.6 ± 9.8	82.6 ± 9.7	80.7 ± 10.2	85.9 ± 13.0[ab]	<0.001
Daytime SBP, mmHg	143.2 ± 16.4	142.9 ± 16.1	143.9 ± 19.3	155.3 ± 18.6[ab]	<0.001
Daytime DBP, mmHg	85.6 ± 10.2	85.7 ± 10.2	83.0 ± 10.6	87.4 ± 13.4[ab]	<0.001
Nighttime SBP, mmHg	129.8 ± 19.5	129.3 ± 19.1	133.8 ± 22.8	149.5 ± 23.0[ab]	<0.001
Nighttime DBP, mmHg	76.3 ± 10.9	76.3 ± 10.8	75.9 ± 11.8	82.3 ± 13.9[ab]	0.772
SBP night/day ratio	0.91 ± 0.09	0.90 ± 0.09	0.93 ± 0.09	0.96 ± 0.10[ab]	<0.001
Risers/non-dipper	8,155 (50.7)	7,135 (48.8)	909 (60.6)	111 (74.0)[ab]	<0.001

Values are expressed as mean ± standard deviation, or numbers (%).
[a] Excluding those with refractory hypertension.
[b] P <0.05 vs. non-resistant, [c] P <0.05 vs. resistant
Abbreviation: ABPM, ambulatory blood pressure monitoring; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

Table 3. Risk of all-cause and cardiovascular mortality according to hypertensive phenotype

	Refractory hypertension (n=150)	Resistant hypertension[a] (n=1,501)	Non-resistant hypertension (n=14,633)	P-value
Cardiovascular mortality				
Number of events	16	48	164	
Incidence per 1,000 person-years	29.3	7.9	2.7	
Unadjusted HR (95% CI)	10.68 (6.39-17.84)	2.96 (2.14-4.08)	1.00 (ref.)	<0.001
Adjusted HR (95% CI)[b]	5.22 (3.04-8.96)	1.62 (1.16-2.26)	1.00 (ref.)	<0.001
All-cause mortality				
Number of events	25	140	637	
Incidence per 1,000 person-years	45.7	23.0	10.3	
Unadjusted HR (95% CI)	4.32 (2.90-6.46)	2.23 (1.85-2.67)	1.00 (ref.)	<0.001
Adjusted HR (95% CI)[b]	2.69 (1.78-4.05)	1.47 (1.22-1.77)	1.00 (ref.)	<0.001

[a] Excluding those with refractory hypertension.
[b] The model was adjusted for age, sex, body mass index, diabetes mellitus, chronic kidney disease, heart failure, myocardial infarction, stroke, and statin use.
Abbreviation: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.



Reused with permission from Hypertension Research.

Figure 2. Kaplan-Meier curve of cumulative incidence of all-cause and cardiovascular mortality according to hypertensive phenotype

A. Cardiovascular mortality, B. All-cause mortality.