

DİRENÇLİ HİPERTANSİYON

Resistant Hypertension

Dr. T. Keleş • Dr. Ü. Özdamar

DERLEME

ÖZET

Genel popülasyonda yaklaşık %20 sıklıkta görülen hipertansiyon, önemli bir toplum sağlığı problemi olma özelliğini korumaktadır. Miyokard infarktüsü, inme, periferik vasküler hastalık, kronik böbrek yetersizliği ve kalp yetersizliği için bir risk faktörü olarak önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Çoğu hipertansif hasta bir ya da iki ilaca cevap verirken, hastaların %27'sinde üç ya da daha fazla ilaçla kan basıncı değeri normal sınırlar içinde tutulabilmektedir. Dirençli hipertansiyon, bir tanesi diüretik olmak üzere 3 ya da fazla antihipertansif ilaç için yeterli dozda kullanımına rağmen kan basıncının hedef değerlere ulaşmamasıdır. Çoğu hastada altta yatan neden her zaman gerçek bir direnç değildir. Hasta-tedavi uyumsuzluğu, ofis hipertansiyonu, psödorezistans gibi durumlar mutlaka araştırılmalıdır. Buna benzer yalancı direnç durumları dışlandıktan sonra ise sekonder hipertansiyon mutlaka araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Çoğu zaman nonfarmakolojik tedavi seçeneklerinin yanına farmakolojik tedavinin eklenmesi, kan basıncı değerlerinin istenen sınırlar arasında tutulmasına, mortalite ve morbiditenin azalmasına neden olur.

Hipertansiyon günümüzde toplumlarının %20'sinden fazlasını etkileyen ve en yaygın görülen kronik hastalıktır. Belli topluluklarda endemik olmasına karşın genel olarak yaşla beraber görülme oranı da artmaktadır. Bu oran 70 yaşın üzerinde %60'a kadar ulaşmaktadır (1). Hipertansiyonun kardiyovasküler hastalık, inme, periferik vasküler hastalık, renal yetersizlik ve kalp yetersizliğinin önemli bir nedeni olması, bunun etkin bir şekilde tedavi edilmesini gerektirmektedir (2). Hipertansiyon sınıflaması yıllar içinde değişiklik göstermiş ve en son sınıflamalar Amerika Birleşik Devletlerindeki ulusal birleşik komitenin (JNC) 7. raporu ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin hipertansiyon klavuzunda yayınlanmıştır. Buna göre 140/90 mmHg üzerindeki kan basıncı değerleri hipertansiyon olarak kabul edilmiştir (3).

Hipertansif hastaların ancak %53 kadarında kan basıncı hedef değerlere düşürülebilmektedir. ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) çalışmasında %27 kadar hastada üç yada daha fazla

REVIEW

ABSTRACT

Hypertension, seen in approximately 20% prevalence, remains a major public health problem. It is accepted as an important cause of mortality and morbidity in cardiovascular disease, stroke, peripheral vascular disease, chronic renal insufficiency and heart failure. Although most hypertensive patients give respond to mono or combination therapies, in 27% of patients target blood pressure couldn't be achieved by three or more drugs. Resistant hypertension is defined as resistant when blood pressure that remains above the goal despite taking at least three drugs including a diuretic in adequate doses. In most patients underlying problem is not real resistance. Patient noncompliance with treatment, office hypertension and pseudo hypertension should be required to investigate. Additionally, after excluding these causes, secondary hypertension must always be considered and treated. Most of the time, addition of pharmacological treatments beside non-pharmacological approach would cause a blood pressure values within normal limits and decrease in mortality and morbidity.

ilaçla kan basıncı kontrol edilebilmiştir (4). LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) çalışmasında ise sol ventrikül hipertrofi saptanan hastalarda kan basıncı kontrolünün ancak %26 oranında sağlanabildiği görülmüştür (5). Böbrek yetersizliği olan hastaların izlendiği AASK (American Study of Kidney Disease and Hypertension) çalışmasında ise bu oran %40'a ulaşabilmektedir (6). Framingham çalışmasında ve NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) verilerinde ise sadece %50 hastada kan basıncı 140/90 mmHg'nın altına indirilebilmiştir (7).

Primer hipertansiyonu olan çoğu hastada yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte 1, 2 yada 3 ilaç ile kan basıncı kontrolü sağlanabilmektedir. Hipertansiyon tedavisinde karşımıza çıkan en önemli sorun dirençli hipertansiyondur. Bir tanesi diüretik olmak üzere en az üç ilacın tolere edilebilen maksimum dozlarına rağmen kan basıncının 140/90 mmHg'nın (kronik böbrek hastalarında ve diyabetiklerde

İletişim:

Uzm. Dr. Telat Keleş

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Kardiyoloji Kliniği

Tel: 0312 291 25 25/4868 • e-mail: drtelatkeles@yahoo.com

Tablo 1— Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Kan Basıncı Sınıflaması

Kategori	Sistolik		Diastolik
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
1. derece hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
2. derece hipertansiyon	160-17	ve/veya	100-109
3. derece hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

130/80 mmHg'nın) altına düşürülemediği durumda dirençli hipertansiyon söz konusudur. Her ilaç uygulanabildiği en yüksek dozda ve en uzun süre ile uygulanmalıdır. İlaç seçimi her hastada bireysel olarak planlanmalıdır. Uygunuz kombinasyonlar ve suboptimal dozlarda kullanım dirençli hipertansiyona katkıda bulunur (7). Prevalansı net olarak bilinmemektedir. Eski çalışmalarda dirençli hipertansiyon oranı %5-20 kadar iken yakın zamanda yapılmış çalışmalarda bu oran daha yüksektir ve %40-50'lere varan oranlar bildirilmektedir (8). Dirençli hipertansif hastaların çoğu yaşlı, obez, böbrek yetersizliği olan ve sol ventrikül konsantrik hipertrofisi bulunan hastalardır. Sistolik kan basıncında direnç diastolik kan basıncında görülen dirençten daha sık karşımıza çıkmaktadır (9). Vücut Kitle İndeksi (VKİ) artışı diastolik kan basıncının kontrolünde güçlük oluşturur. VKİ >25 ise diastolik kan basıncı kontrolü, VKİ >30 ise sistolik kan basıncı kontrolünün zor olduğu Framingham çalışmasından elde edilen bir veridir (9).

ETYOLOJİ

Dirençli hipertansiyon olduğundan şüphelenilen bir kişide öncelikle direncin gerçek mi yoksa yalancı direnç olup olmadığı araştırılmalıdır. Çünkü birtakım faktörlerin varlığında yalancı dirençten söz edilmektedir (Tablo 2).

Gerçek dirençli hipertansiyonun yalancı dirençten ayırılması ilk yapılması gereken kan basıncı ölçümünün doğru olarak yapılmasıdır. Hastalar en az 10 dakika kadar istirahat etmeli ve kullanılan manşon ön kol çevresinin 2/3 kadarını kavramalıdır. Özellikle çok obez ya da çok zayıf has-

talarda yanlış manşon kullanılması ölçümlerin yanlış olmasına neden olmaktadır. Kol kalp seviyesinde olmalı ve aktif kasılma durumunda olmamalıdır. Hastanın kafein, sigara gibi maddeleri ölçümden en az 30 dakika önce bırakması gerekmektedir. Ölçümler her iki koldan da yapılmalıdır. Hipertansiyon saptanması durumunda emin olmak için 5 dakika sonra ölçümün tekrarlanması gereklidir (10-12).

Başkabir yalancı direnç nedeni beyaz önlük hipertansiyonudur. Bu durumda klinikte ölçülen kan basıncı, klinik dışında ölçülen değerden daha yüksektir. Sıklıkla orta şiddette hipertansiyona neden olur. Bayanlarda ve daha önce klinikte tansiyon ölçtürmemiş olanlarda daha sık gözlenir. Bu duruma genellikle hedef organ hasarı eşlik etmez. Fakat gerçek dirençli hipertansiyonda sıklıkla hedef organ hasarı vardır. Ofis hipertansiyonu tanısı koyabilmek için ya ofis dışında ölçüm alınmalı ya da 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır (13-15).

Psödohipertansiyon yaşlı hastalarda görülen sık nedenlerinden biride hatalı kan basıncı ölçümlerine neden olan aterosklerotik damar sertleşmesidir. Bu durumda manşon yeterli basınçla şişirilse bile damarda tam kapanma sağlanmadığından distalde nabız alınmasına neden olur. Kan basıncı ölçümleri bu olduğundan daha yüksek çıkar. Bu durumda genellikle hedef organ hasarı eşlik etmez. Ayrıca damar palpe edildiğinde ele sert bir yapı olarak gelir. Ayrımı ancak intraarteryal kan basıncı ölçümü ile yapılır.

Tedaviye uyumsuzluk bir diğer yalancı direnç nedenidir. Hekim-hasta ilişkisi burada önem kazanmaktadır. Dirençli hipertansiyondan şüphelenilen bir hastada mutlaka tedavi ve diyet uyumsuzluğu akla gelmeli ve sorgulanmalıdır. Yeni tanı almış hipertansif hastaların %40'ı ilk yıl içinde tedavilerine devam etmemektedirler. Kalanların ise ancak %40'ı daha uzun süre tedaviye devam etmektedirler (17-19). Tedaviye uyumu artırmak için yan etkisi en az olan; monoterapi şeklinde kullanılabilen, etki süresi uzun olan ilaçlar tercih edilmelidir. Hekim-hasta iletişimi sıklaştırılmalıdır. İlaç seçiminde maliyet etkinliği de göz önünde bulundurulmalıdır (20,21).

Yalancı direnç dışında hipertansiyon tedavisine karşı direnç oluşumunu kolaylaştıran birtakım ilave nedenler vardır (Tablo 3). Günlük yaşam esnasında fazla tuz alınması kısır döngüye yol açarak su tutulması ve volüm artışı ile kan basıncının artışına neden olur (22). Aşırı tuz tüketimi alı-

Tablo 2— Yalancı Direnç Hipertansiyon Nedenleri

- I. Yanlış kan basıncı ölçümü
- II. Beyaz önlük hipertansiyonu
- III. Uygunsuz tedaviler
 - a. İlacın yan etkisinin oluşması
 - b. Yetersiz dozda ilaç alınması
 - c. Uygun olmayan kombinasyonların kullanımı
 - d. Komplike doz şemalarının yapılması
 - e. Psikiyatrik problemlerin olması
 - f. Maliyetin fazla olması
 - g. Kötü doktor-hasta ilişkisi

Tablo 3— Hipertansiyon Tedavisine Direnç Nedenleri

1. İlave ilaçların kullanımı
 - a. NSAİ ilaçlar
 - b. Sempatomimetikler (dekonjestanlar)
 - c. Kokain, amfetamin, diğer uyarıcılar
 - d. Oral kontraseptifler
 - e. Adrenal steroid hormonlar
 - f. Eritropoetin
 - g. Siklosporin and tacrolimus
2. Aşırı alkol kullanımı
3. Volüm fazlalığı
 - a. Aşırı sodyum alımı
 - b. Renal yetersizlik
 - c. Uygunsuz (yetersiz) diüretik kullanımı
4. Eşlik eden diğer durumlar
 - a. Obezite
 - b. Diabetes mellitus
 - c. Yaş
5. Sekonder nedenler
 - a. Renal parankimal hastalık
 - b. Renovasküler hastalık
 - c. Primer aldosteronizm
 - d. Obstructive sleep apne
 - e. Feokromasitoma
 - f. Cushing's sendromu
 - g. Tiroid hastalıkları
 - h. Aort Koarktasyonu

nan diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ) de etkinliğini azaltır. Dirençli hipertansif hastaların çoğunda günlük tuz alımı ortalama 10 gramdır (23). Yirmi dört saatlik idrarda sodyum atılımı vücut tuz yükü hakkında bilgi verir. Güncel bilgiler ışığında hipertansif hastalarda günlük tuz alımı 2.4 gr /gün olmalıdır (24). Zencilerde, böbrek hastalığı olanlarda ve yaşlılarda fazla sodyum alımı ile hipertansiyon tedavisine direnç arasındaki ilişki daha çarpıcıdır (12). İlaç tedavisinin özellikle diüretiklerin yeterli doz ve sürede kullanılmaması kan basıncını istenen değerlere çekmekte güçlük oluşturmaktadır. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), sistemik nazal konjestanlar, kortikosteroidler, eritropoetin, siklosporin, trisiklik antidepresanlar, kokain ve amfetamin gibi birçok ilacın kullanımı ya volüm yükünü arttırarak yada sempatik sistem aktivitesini arttırarak kan basıncında artışa neden olmaktadır. NSAİ ilaç kullanımı kan basıncında ortalama olarak 4-5 mmHg artış yapar (25-26). Bunun yanında aşırı alkol ve sigara tüketimi, obezite, hiperinsülinizm varlığı, uyku apne sendromu gibi eşlik eden diğer durumlar da kan basıncı kontrolünde direnç nedeni olabilir (27).

Obezite ve beraberinde hiperinsülinizm varlığı kardiyak output, periferik direnç ve sempatik aktivite artışına neden olur. Basınç natriüresi mekanizması bozulur. Bu durum artmış anjiyotensin 2 (AT2), aldosteron, insulin direnci, hiperinsülinizm ve adipositlerden salınan mediatörlerle ilişkilidir. İnsülin düzeyi artışı ile ortaya çıkan tuz duyarlılığındaki artış da fizyopatolojiye katkıda bulunur. Kiloda her

%10'luk artış kan basıncında 6.5 mmHg artışa yol açar. Framingham çalışmasındaki yeni hipertansif erkeklerin %78'i, kadınların ise %65'i obezite ile ilişkilidir. Antihipertansif ilaç gereksinimi ile kilo artışı doğru orantılıdır (28-32).

Obstrüktif sleep apne sendromu (OSAS) hipertansiyon gelişme riskini 3 kat artırır. Epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon ile ilişkili gösterilmiştir. Dirençli hipertansif erkeklerin % 96'sında kadınların ise %65'inde uyku apnesi saptanmıştır. OSAS tedavisi ile özellikle gece saatlerinde olan hipertansif ataklar önlenmektedir. Olası mekanizmalar hipoksiye sekonder sempatik aktivite artışı, hiperleptinemi, AT2 ve aldosteron artışı, oksidatif stress ile endotelial disfonksiyonun oluşması ve baroreflaks mekanizmasının bozulduğudur. Uyku apnesi ve obezitenin beraberliğinin sık olması hipertansif etkilerinin aditif olmasına neden olur. Her iki durumda da ortak mekanizma AT2 ve aldosteron artışı ile birlikte vücuttaki sıvı miktarında artışının olmasıdır (33-36).

Sekonder hipertansiyon, dirençli hipertansiyonun önemli ve sık görülen nedenlerindedir. Bu grubun içinde ise en sık görülen renal parankimal hastalıktır (37). Bu durumda gerek kan basıncı kontrolünü sağlamada gerekse ilaç seçiminde kısıtlılık olduğundan kan basıncı kontrolü zorlaşır. NHANES (Health And Nutrition Examination Survey) çalışmasında da hastaların sadece yarısında kan basıncı 140/90 mmHg'nın altına indirilebilmiştir. Renal arter stenozu ikinci sıklıkta görülen sekonder hipertansiyon nedenidir. Hipertansif hastalarda yapılan kateterizasyonda renal arter stenozu sıklığı yaklaşık %20'dir. Çoğunlukla yaşlı ve ateroskleroza olan hastalarda izlenir. Eşlik eden periferik arter hastalığı olması ve sigara içme alışkanlığının varlığı sıklığını artırır. Stenozun ortadan kaldırılması kan basıncı kontrolünü kolaylaştırır (38).

Dirençli hipertansiyona neden olan diğer sekonder nedenler arasında Cushing Sendromu, primer hiperaldosteronizm, feokromasitoma, hiper ve hipoparatiroidizm, akromegali, aort koarktasyonu ve intrakranial tümörler sayılabilir. Klinik olarak dirençli hipertansiyondan şüphelenilen hastalarda mutlaka sekonder hipertansiyon nedenleri araştırılmalıdır.

TEDAVİ

Farmakolojik tedavinin etkili olabilmesi için ilaçların etkin dozlarının ve uygun kombinasyonların kullanılması gerekir. Suboptimal dozlar ve hasta için bireyselleştirilmeyen tedaviler kan basıncı kontrolünde yetersiz kalır. Dirençli hipertansiyon durumunda alta yatan en sık neden volüm fazlalığı olduğu için hastaların tedavilerine diüretik eklenmelidir. Yapılan çalışmalar diüretik tedavisinin eklenmesinin hastaların yaklaşık %60'ında kan basıncı kontrolünde başarı sağladığını göstermiştir. Diüretikler böbrek fonksiyonları dikkatle takip edilerek kullanılmalıdır. Tiazid grubu diüretiklerin dozu 12.5 mg dan 50 mg'a kadar artırılabilir. Diüretiklerin karşı-

laştırmalı çalışmaları sonucunda klortalidon kullanımının tiazid diüretiklerin kullanımına göre hedef kan basıncına ulaşmada daha etkili olduğu tespit edilmiştir (39-40). Diüretik seçiminde hastanın böbrek fonksiyonları önemlidir. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk'dan düşük olan hastalarda loop diüretikler kullanılmalıdır. Kısa etki süresi olan ilaçlar günde 2 kez kullanılarak renin anjiyotensin aldosteron (RAS) sisteminin ribaund aktivasyonu önlenmelidir. Tedaviye başlangıçta biri diüretik olmak üzere diğer antihipertansifler kullanılarak yapılan kombinasyonlarda en az üç ilaç kullanımı önerilmektedir. Sabit uygulamalardan çok hastanın yaşı, eşlik eden metabolik ve vasküler hastalıkları, sosyal koşulları ve ilaçların kullanım kolaylığı dikkate alınarak ilaç seçimi kişiye göre yapılmalıdır. Kombinasyonlar içinde genelde kullanılanlar RAS blokörü, kalsiyum kanal blokörü ve diüretiklerdir. Hedef kan basıncına ulaşamamışsa başka bir ilaç kullanımından önce maksimal doza çıkılmaya çalışmalıdır. Dördüncü ilaç eklenmesi halen gerekli ise, önce beta blokerler sonrasında da alfa blokerler eklenebilir. ACEİ ile ARB kombinasyonu renal fonksiyonlar ve potasyum düzeyleri üzerine olumsuz aditif etkileri ve tek ilaç kullanımına göre kan basıncında çok fazla ek bir düşüş sağlayamadığı için tercih edilmemelidir.

Son zamanlarda spiranolaktonun hipertansiyon tedavisindeki rolü daha iyi anlaşılmıştır. Yüksek olan aldosteron düzeyini düşürerek etki eder. Özellikle obez ve OSAS'lı hastalarda kan basıncı kontrolünde etkilidir. Doz olarak 12.5-25 mg spiranolakton kullanımı yeterlidir. Düşük doz kullanımı yan etkilerinin ortaya çıkmasını azaltmaktadır. Eplerenon da benzer şekilde etkinliği gösterilmiş bir ajandır. Renal fonksiyonları koruyucu etkisi de bildirilmiştir (41).

Üzerinde halen çalışılan diğer bir ilaç grubu ise endotelin reseptör antagonistleridir. Halen devam eden çalışmalar ışığında antihipertansif etkileri daha iyi anlaşılmaktadır. Genelde hasta tarafından iyi tolere edilirler ve kan basıncında 5-10 mmHg düşüş sağlarlar (42-43).

SONUÇ

Dirençli hipertansiyon, sıklığı giderek artan bir sorun olmakla beraber çoğu hastada altta yatan gerçek bir direncin olup olmadığı araştırılmalıdır. Direkt ilaç tedavisinin artırılması birçok metabolik soruna neden olabileceği gibi volüm kaybına ve aslında koruyucu olan mekanizmaların ters işleyişine neden olabilmektedir. Örneğin volüm kaybının neden olduğu senkop hayat kalitesinin bozulmasına neden olabilir. Bir dirençli hipertansiyon vakası ile karşılaşıldığında mutlaka dikkatli bir araştırma yapılmalı, sık yapılan görüşmelerle kan basıncı kontrolünün gerçekten sağlanıp sağlanmadığı kontrol edilmelidir. Hastane koşullarında kan basıncının hedef değerlere düşüşü sağlanan vakaların çoğunda dışardaki takipleri sırasında kan basıncının tekrar hedef değerlerin üzerine çıktığı görülmüştür. Farmakolojik tedavi her zaman nonfarmakolojik tedavi ile beraber yürü-

tülmelidir. Düzenli egzersiz programları ve kilo kaybı obez hastalarda teşvik edilmelidir. Alınan bütün önlemler halen yüksek olan mortalite ve morbiditeyi düşürme adına birer adım sayılmalı ve yararı göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
4. 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.
5. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
6. Rahman M, El-Meanawy A, Romanello J. The African American Study of Kidney Disease: do these results indicate that 140/90 mm hg is good enough? *Curr Hypertens Rep* 2005;7:363-6
7. Singer GM, Izhar M, Black HR. Goal-oriented hypertension management: translating clinical trials to practice. *Hypertension* 2002;40:464-9.
8. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005;23:1441-4.
9. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13 (Suppl 1):S3-S10.
10. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355:385-92.
11. 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
12. 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* 2008;10:130-9.
13. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans. A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on

- High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005;111:697-716.
14. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. *Am J Hypertens* 1995;8:790-8.
 15. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really. *Am J Hypertens* 2001;14:1263-9.
 16. Bayó J, Cos FX, Roca C, Dalfó A, Martín-Baranera MM, Albert B. Home blood pressure self-monitoring: diagnostic performance in white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2006;11:47-52.
 17. Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999;160:31-7.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Haynes R, Yao X, Degani A, et al. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000011.
 21. Takiya LN, Peterson AM, Finley RS. Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives. *Ann Pharmacother* 2004;38:1617-24.
 22. 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.
 23. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:805-12.
 24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
 25. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
 26. Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* 2000;36:461-5.
 27. Baguet JP, Barone-Rochette G, Pépin JL. Obstructive sleep apnea syndrome, hypertension and artery. *Presse Med* 2009;38:627-32.
 28. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004;17:904-10.
 29. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Clin Hypertens* 2002;4:393-404.
 30. Morris MJ. Cardiovascular and metabolic effects of obesity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:416-9.
 31. Sarafidis PA. Obesity, insulin resistance and kidney disease risk: insights into the relationship. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:450-6.
 32. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:436-43.
 33. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
 34. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancia G. Sleep apnea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:201-214. RV
 35. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:435-440.
 36. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 24:205-208.
 37. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal Parenchymal Hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996;156:602-11.
 38. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *J Hypertens* 2005;18:619-26
 39. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-8.
 40. Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, Bakris GL. Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? *Clin Hypertens* 2005;7:354-6.
 41. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831-8.
 42. Nakov R, Pfarr E, Eberle S. Darusentan: an effective endothelin A receptor antagonist for treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:583-9.
 43. Black HR, Bakris GL, Weber MA, et al. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Hypertens* 2007;9:760-9.

