

# Dirençli Hipertansiyonun Nedenleri ve Tedavisi

## The Causes and Treatment of Resistant Hypertension: Review

Dr. Abdullah DOĞAN,<sup>a</sup>  
Dr. Mustafa KARABACAK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kardiyoloji AD,  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Isparta

Geliş Tarihi/Received: 24.11.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 13.04.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Abdullah DOĞAN  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Isparta  
TÜRKİYE/TURKEY  
adogan35@hotmail.com

**ÖZET** Dirençli hipertansiyon (HT), biri diüretik olmak üzere üç farklı ilaçla kan basıncının kontrol edilememesi olarak tanımlanır. Sıklığı %15 ile %27 arasında değişir. Dirençli HT prognozu, şişmanlık, diyabet ve kronik böbrek hastalığı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinden dolayı kötüdür. Antihipertansif tedaviye direnç yalancı ve gerçek olabilir. Yanlış ölçüm, tedaviye uyumsuzluk, beyaz önlük etkisi ve yalancı hipertansiyondan kaynaklanan yalancı direnç gerçek dirençten ayırt edilmelidir. Ayrıca, kan basıncı artışına yol açan faktörler ve HT'nin ikincil nedenleri araştırılmalıdır. Sekonder nedenler, hiperaldosteronizm, obstrüktif uyku apne sendromu, kronik böbrek hastalığı, renal arter darlığı, Cushing sendromu ve feokromasitomadır. Hiperaldosteronizm, dirençli HT'nin en sık nedeni gibi gözükür. Serum potasyumu normal olsa bile, dirençli HT hastalarında, plazma aldosteron/renin oranıyla hiperaldosteronizm araştırılmalıdır. Dirençli HT tedavisi; yalancı direncin dışlanması, HT'ye katkıda bulunan faktörlerin ve/veya sekonder HT sebeplerinin belirlenmesi ve düzeltilmesi, yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanması ve etkili çoklu ilaç kullanımından ibarettir. Dirençli HT tedavisinde, sistematik olarak üçlü veya dörtlü ilaç kombinasyonlarıyla ilgili veriler yetersiz olduğundan, ilaç önerileri ampirik olarak yapılır. Ancak, çalışmalar, standart tedaviye spironolakton ilavesiyle kan basıncının önemli oranda düştüğünü göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon; tedavi

**ABSTRACT** Resistant hypertension (HT) is defined as blood pressure that remains uncontrolled despite at least three antihypertensive medications including a diuretic. Its prevalence varies from 15% to 27%. Its prognosis is poor due to multiple cardiovascular risk factors such as obesity, diabetes and chronic kidney disease. Resistance to antihypertensive therapy may be apparent (pseudo) or true. Pseudoresistance consisting of inaccurate measurement, non-adherence to therapy, white coat effect and pseudohypertension must be distinguished from the true resistance. The evaluation of patients with resistant HT focuses on identifying contributing factors and secondary causes of HT, including hyperaldosteronism, obstructive sleep apnea, chronic kidney disease, renal artery stenosis, Cushing's syndrome and pheochromocytoma. Hyperaldosteronism seems to be the most common cause of resistant HT, and should be investigated with a plasma aldosterone/renin ratio in all patients with resistant HT even if the serum potassium level is normal. Treatment includes: exclusion of pseudoresistance, identification and correction of contributing factors and/or secondary causes of hypertension, adoption of lifestyle changes, and use of effective multidrug antihypertensive regimens. Recommendations for the pharmacological treatment of resistant HT remain largely empiric due to the lack of systematic assessments of three or four drug combinations. However, studies indicate that the addition of spironolactone to standard treatment regimens induces significant blood pressure reduction in patients with resistant HT.

**Key Words:** Hypertension; therapy

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2009;21(2):239-47

**D**irençli HT, biri diüretik olmak üzere, etkili dozda üç farklı ilaçla kan basıncının 140/90 mmHg'nın altına indirilememesi olarak tanımlanır.<sup>1,2</sup> Diyabetiklerde ve kronik böbrek hastalığı (KBH)'nda hedef <130/80 mmHg'dır. Ancak, hastaların düzenli ilaç alıyor olmaları gerekir. Dirençli HT, kontrolsüz HT'den farklıdır. Kontrolsüz HT, yalancı direnci ve ilaç uyumsuzluğunu da kapsar.

Dirençli HT'nin gerçek sıklığı bilinmemektedir. Gözlemsel ve klinik sonuç çalışmalarına göre, sıklık %15 ile %27 arasında değişmektedir.<sup>3-6</sup> En büyük HT çalışmasında (ALLHAT), hastaların %27'si 3 veya daha fazla ilaç almıştır.<sup>4</sup> Bununla birlikte, klinik sonuç çalışmalarında, protokol gereği güncel pratiği kısmen yansıtan ilaç rejimleri uygulanmıştır. Diyabet, KBH, ileri yaş ve şişmanlığa paralel dirençli HT sıklığı da artar. Genel hipertansif popülasyonun ancak yarısında kan basıncı hedefine ulaşılmaktadır.<sup>3</sup> Ülkemizde ise bu oran %20'dir.<sup>7</sup> Yaşlılarda, diyabetiklerde ve KBH [kreatinin >1.5 mg/dL veya proteinüri >300 mg/24 saat] olanlarda kontrol oranı daha da düşüktür.<sup>2,3</sup>

Dirençli HT'nin prognozu kötüdür. Çünkü çoğu hastada, hedef organ hasarı, diyabet, dislipidemi, obezite, obstrüktif uyku apnesi ve KBH vardır.<sup>2,3,8</sup> Tedaviyle kardiyovasküler riskin ne kadar azalacağını kesin olarak bilinmemesine karşın beklenen yarar fazladır.

## DİRENÇLİ HİPERTANSİYON NEDENLERİ

Dirençli HT nedenleri Tablo 1'de özetlemiştir. Tedaviye direnç, yalancı ve gerçek olabilir. Yalancı direnç; yanlış ölçüm, tedaviye uyumsuzluk, beyaz önlük etkisi ve yalancı HT'yi içerir. Tedaviye direnç çoğunlukla yalancı dirençten kaynaklanır. Yalancı direncin başlıca nedeni de tedaviye uyumsuzluktur.<sup>2,3,8-10</sup> Yalancı direncin ayırt edilmesiyle gereksiz tetkik ve tedavi önlenir. Klinisyenin duyarsızlığı ve suboptimal tedavi de önemli bir direnç nedenidir.<sup>2,3,8</sup>

Öncelikle, kan basıncı doğru teknik ve yöntemle ölçülmelidir.<sup>1</sup> Beyaz önlük etkisi hastaların 1/3'ünde görülebilir.<sup>11</sup> Bu etkiyi dışlamak için ev

**TABLO 1: Dirençli hipertansiyon nedenleri.**

TABLO 1: Dirençli hipertansiyon nedenleri.	
<b>I. Yalancı direnç</b>	
Yanlış ölçüm	
Beyaz önlük etkisi	
Tedaviye uyumsuzluk	
Psödohipertansiyon	
<b>II. Gerçek direnç</b>	
Aşırı tuz alımı	
Şişmanlık (obezite)	
Alkol alımı (etanol >30 mL/gün)	
Suboptimal tedavi (uygunsuz doz ve kombinasyon, diüretik olmaması vs.)	
İlaçlar	
Non-steroid antiinflamatuar ajanlar (Aspirin ve COX-2 inhibitörleri dahil)	
Sempatomimetikler [dekonjestanlar (efedrin, psödoefedrin), iştah kesiciler, kafein]	
Steroidler	
Oral kontraseptifler	
Antidepresanlar (trisiklik, MAO inhibitörleri)	
Eritropetin ve benzerleri	
İmmünsüpresifler (siklosporin, takrolimus)	
Bitkisel maddeler (Licorice, efedra, gingseng, ginkgo alkaloidi, meyan kökü)	
Uyarıcılar (amfetamin, kokain)	
Sekonder hipertansiyon sebepleri	

veya 24 saatlik kan basıncı ölçümü (ambulator yöntem) önerilir. Düzenli ilaç alan tüm dirençli HT hastalarında, 24 saatlik ölçüm veya evde ölçüm yapılmalıdır.<sup>2,11</sup> Ayrıca, gece kan basıncında %10-20'lik düşme olması (Dipper) veya olmaması da (Non-dipper) önemlidir. Non-dipper durum, hedef organ hasarı ve kardiyovasküler olaylarla yakından ilişkilidir.<sup>12</sup>

Genel HT popülasyonunda, düzenli ilaç kullanım oranı %50 veya daha azdır.<sup>3,9,10</sup> Tedaviye uyumsuzluk, hedef kan basıncına ulaşamamanın önemli bir nedenidir. Uyumsuzluk nedenleri, hastalığın asemptomatik olması, çoklu ilaç kullanımı, ilaçların yan etkileri ve fiyatlarıdır. Doktorun ilgisizliği de uyumu etkiler. Tedavi uyumunu arttırmak için, hasta ve yakınları, hastalığın komplikasyonları ve kardiyovasküler riskler hakkında bilgilendirilmelidirler. Etkili, tek dozda verilen, yan etkisi az ve ucuz ilaçlar seçilmelidir. Hastalar, poliklinik kontrolüne daha sık aralıklarla çağrılırlar. Evde kan basıncı takibi önerilir. İlacın

tablet sayısı kontrol edilir ve gerektiğinde yakınlarından tedavi uyumu hakkında bilgi alınır. HT kliniklerinde, tedaviye uyum ve kan basıncı kontrol oranı daha yüksektir.<sup>9-13</sup>

Yalancı HT yaşlılarda görülür ve seyrek. Damar sertliğinden dolayı, manşonla arter tam sıkıştırılmaz ve kan basıncı yanlış olarak yüksek ölçülür. Bu durumda direkt invaziv ölçüm önerilir. Osler manevrasından faydalanılır.<sup>2,8</sup>

## YAŞAM TARZIYLA İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

**Aşırı tuz alımı:** Fazla tuz alımı, volüm fazlalığına yol açarak tedaviye direnç oluşturur. Antihipertansif ilaçların etkisini de azaltır. Bu etki, tuza-duyarlı hastalarda (yaşlılar, KBH hastaları) daha belirgindir.<sup>2</sup> Diüretik tedavisi ve onun optimizasyonu bu hastalarda çok önemlidir.

**Şişmanlık:** Şişmanlık ile ciddi veya dirençli HT arasında anlamlı bir ilişki vardır. Dirençli HT hastaları sıklıkla şişmandırlar. Normal kilolulara göre, kan basıncı kontrolü için daha fazla ilaca gereksinim duyarlar. Şişmanlarda, sempatik tonus, su ve tuz tutulumu artar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) aktive olur.<sup>2,14</sup>

**Aşırı alkol tüketimi:** Alkol tüketimi (>30 mL etanol/gün) hem HT riskini artırır hem de kontrolü güçleştirir. Kardiyovasküler riski de artırır.<sup>2,8,15</sup> Alkolün azaltılması veya kesilmesi ilaç uyumunu da artırır.

**İlaçlar ve ekzojen maddeler:** Birçok ilaç ve ekzojen madde, dirençli HT ile yakından ilişkilidir (Tablo 1). Bu ilaç ve maddeler öyküde sorgulanmalıdır. Mümkünse kesilmeli, değilse azaltılmalıdır.

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ) (Aspirin ve COX-2 inhibitörleri dahil) ortalama basıncı 5 mmHg oranında artırırlar.<sup>16</sup> Ayrıca, böbrek disfonksiyonuna yol açarlar. Bu ajanlar, böbrekten vazodilatör prostaglandinlerin (PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) üretimini inhibe ederek sodyum ve su tutulumuna yol açarak ve kan basıncını artırırlar. Diüretiklerin, anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve beta-blokerlerin etkisini de azaltırlar. Bu etkiler, özellikle, yaşlılarda, diyabetiklerde ve KBH hastalarında daha belirgindir.<sup>1,2,8,10,16</sup> Analjezik gerekli

ise, parasetamol, tradamol veya hidrokodon tercih edilmelidir. Diğer ajanlar kullanılacaksa, etkili en düşük doz kullanılmalı ve gerekirse HT ilaçlarının dozunda da değişiklik yapılmalıdır.

Kan basıncı kontrolünü güçleştiren diğer ilaçlar, sempatomimetikler (dekonjestanlar, zayıflama ilaçları, amfetamin benzeri uyarıcılar, modafinil), glukokortikoidler, oral kontraseptifler, antidepresanlar (trisiklik), eritropoetin ve immünsüpresiflerdir (siklosporin, takrolimus). Glukokortikoidler, su ve tuz tutulumuna yol açarlar. Bu etki, mineralokortikoid özelliği baskın olanlarda (kortizon, hidrokortizon) daha belirgindir. Efedra, ginseng, licorice, meyan kökü gibi bitkisel bileşikler de kan basıncı kontrolünü güçleştirirler. "Licorice", mineralokortikoid reseptörleri uyarır ve tütün ürünlerinde bulunur.<sup>1,2,8</sup>

## SEKONDER HİPERTANSİYON

Genel popülasyona göre, dirençli HT hastalarında sekonder HT sıklığı daha yüksektir (%10-17). Sık rastlanan hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.<sup>8</sup>

**Hiperaldosteronizm:** Dirençli HT hastalarının %11 ile %23'ünde görülür ve tedaviye dirençli önemli bir nedenidir.<sup>2,17-20</sup> Hiperaldosteronizm tanısı için hipokalemi ve adrenal tümör şart değildir. Adenom yokluğunda da hiperaldosteronizm olabilir. Hipokalemi, hiperaldosteronizmin geç bulgusudur. Aldosteron fazlalığının kardiyorenal etkileri, günlük alınan tuz miktarına göre değişir.

Gerçekten dirençli HT hastaları, hiperaldosteronizm yönünden değerlendirilmelidir. Plazma aldosteron konsantrasyonu (PAC)/plazma renin aktivitesi (PRA) oranı güvenilir tarama testidir. Bu oran >20-30 ise hiperaldosteronizm tanısını destekler.<sup>2,8,17,18</sup> Testin özgünlüğü, PAC >15 ng/dL ve minimum PRA 0.5 ng/mL/saat olması durumunda artar. 24 saatlik idrarda aldosteronun artmasıyla tanı doğrulanır.

Tedaviye direnç gösteren HT'ye hipokalemi eşlik ederse adenom araştırması önerilir. Adrenal tümöre yönelik ince kesitli batın tomografisi önerilir. Tomografide, aldosteron salgılayan adenomlar tespit edilemeyebilir. Ayrıca, adrenal ven örneklerinden, aldosteron salgılayan adenomlar tespit et

**TABLO 2:** Sekonder hipertansiyonun başlıca nedenleri, sıklığı ve tedavisi.

Hastalık	Sıklık	Tarama testleri	Tedavi
Hiperaldosteronizm	%11-23	PAC/PRA oranı >20-30, Sodyum yüklemeye anormal cevap, BT/MR	Hiperplazi için; aldosteron antagonisti, ACE inhibitörü veya ARB Adenom için cerrahi
Renal parankim hastalığı	%1-8	Proteinüri, hücre silendireler, Cr artışı, Böbrek USG	ACE inhibitörü veya ARB ile lup diüretigi, beta-bloker, kalsiyum antagonisti
Renal arter darlığı	%3-4	RAS blokeri tedavisinde Cr artışı, böbrek boyutu farklılığı, Doppler USG/MR anjiyo/Sintigrafi	Diüretikli ACE inhibitörü veya ARB, Balon anjiyoplasti ± stent
Cushing sendromu	%17	Serum ve idrar kortizolü artmış, deksametazon süpresyon testi +, BT/MR	Cerrahi tedavi
Uyku-apne sendromu	Belirsiz	Uyku çalışması, apne-hipopne >5/saat	Kilo kaybı, aldosteron antagonisti, CPAP
Feokromasitoma	%0.1-0.6	24 saatlik idrarda, norepinefrin >80 µg, WMA >5 mg, BT/MR	Alfa-bloker ± beta-bloker, Cerrahi tedavi
Hiper- veya hipotiroidi	%1-3	Sistolik (hipertiroidi), diyastolik basınç artışı (hipotiroidi)	Alta yatan hastalığın tedavisi

RAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, Cr: Kreatinin, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, PAC: Plazma aldosteron konsantrasyonu, PRA: Plazma renin aktivitesi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans, USG: Ultrasonografi ve WMA: Vanilmandelik asit.  
Kaynak 8'den uyarlanmıştır.

lokalize edilebilir. Adenom saptanırsa tek taraflı adenektomi önerilir. Cerrahi önerilmeyenlere, aldosteron antagonisteri verilir.<sup>2,8,17-20</sup>

**Uyku apne sendromu (UAS):** Üst hava yollarında kısmen veya tam obstrüksiyon vardır. Solunum çabası artmıştır. Dirençli HT hastalarında siktir. Saatte 5 veya daha fazla apne/hipopne, UAS olarak tanımlanır. Erkeklerde, kadınlara göre hem daha sık hem de daha ciddidir. UAS semptomları (gündüz uyuklama, kaba horlama, apne vs.) olanlarda gece polisomnografisi önerilir. Hipoksemiye bağlı sürekli sempatik sistem aktivasyonu olur. Buna bağlı olarak, kalp debisi ve periferik direnç artar. Ayrıca, UAS ile obezite ve aldosteron fazlalığı arasında yakın ilişki vardır. Bu hastalarda visceral yağdan aldosteron salınımı ve sodyum retansiyonu artar. Tedavide sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) kullanılır.<sup>21</sup> CPAP uygulaması kan basıncını düşürür. Antihipertansif ilaç alanlarda yarar daha belirgindir. Hastalar mutlaka zayıflatılmalıdır.

**Kronik böbrek hastalığı:** KBH, hem dirençli HT'nin nedeni, hem de kötü kontrollü HT'nin bir sonucudur. Bu tür hastalarda, sıvı retansiyonu, RAS aktivasyonu ve NSAİ kullanımı tedaviye dirençle ilişkili faktörlerdir. Hipertansiflerin %3'ünde, serum kreatinini >1.6 mg/dL olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup> Dirençli HT hastasında, formülle (Cockcroft-Gault veya MDRD eşitliği) glomerüler filtrasyon hızı

(GFR) hesaplanmalıdır. Yaşlılarda, serum kreatinini KBH için güvenilir değildir. Makro ve mikro-albuminüri de araştırılmalıdır. KBH hastalarında, RAS blokajı kardiyovasküler riski azaltır, kan basıncı kontrolünü iyileştirir, proteinüriyi ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi azaltır.<sup>1,2,8</sup>

**Renal arter darlığı (RAD):** Çoğunluğu (%90) ateroskleroza bağlıdır. Kalan %10'undan fibrilomusküler displazi (FMD) sorumludur. Yaşlılarda, çoklu ateroskleroz risk faktörü olanlarda ve aterosklerotik hastalığı olan hipertansiflerde aterosklerotik RAD olasılığı yüksektir. Ayrıca, hipertansif akut pulmoner ödemi olanlarda da siktir. Gençlerde ve kadınlarda FMD siktir. FMD'ye bağlı darlıkta balon anjiyoplasti küratif tedavi sağlar. Ancak, aterosklerotik darlıkta girişimsel tedavinin medikal tedaviden üstün olduğu açık değildir. Girişimsel tedaviyle kan basıncı kontrolü iyileşir ve böbrek fonksiyonları kısmen düzelir. Rutin olarak her hastaya önerilmez, seçilmiş olgulara önerilir.<sup>23,24</sup>

**Feokromasitoma:** Genel HT popülasyonunda sıklığı %0.1-0.6'dır. Sekonder HT nedeni olarak tanınması önemlidir. Çünkü tümör malign olabilir. Epizodik baş ağrısı, çarpıntı, terleme ve hipertansiyon olması feokromasitoma için %90 özgünlüğe sahiptir. Dolayısıyla, benzer semptomlar varlığında bu tümör araştırılmalıdır. En iyi tarama testi, plazma serbest metanefrin ve normetanefrin düzeyidir

(duyarlılık %99, özgünlük %89). 24 saatlik idrarda vanilmandelik asit (VMA) veya metanefrin düzeyi de güvenilir tarama testleridir.<sup>25</sup> Tümör varlığında cerrahi önerilir ve kan basıncı düşer.

**Cushing sendromu:** Cushing sendromlu hastaların %70-90'ında HT gözlenir. Sıklığı yaklaşık %17'dir. Kortizol ile mineralokortikoid reseptörlerin aşırı uyarılmasıyla kan basıncı artar. Ayrıca, obezite, UAS, insülin direnci de bu artışa katkıda bulunurlar.<sup>26</sup> Esansiyel HT'ye göre, Cushing sendromlu hipertansiflerde, hedef-organ hasarı daha ciddi ve kardiyovasküler risk daha yüksektir. Bunun nedeni, diyabet, obezite, metabolik sendrom, UAS ve dislipideminin HT'ye sıklıkla eşlik etmesidir.

Cushing sendromlu hastalarda, standart antihipertansif ilaçlarla yeterli kan basıncı düşüşü sağlanmayabilir. Aldosteron antagonistleri (spironolakton veya eplerenon) HT tedavisinde oldukça etkindirler. Cerrahi olarak ACTH veya kortizol salan tümörün eksizyonu, kan basıncını etkin biçimde düşürür. Sabah açlık kortizolü (saat 8:00) bu hastalık için uygun bir tarama testidir. Gerekliğinde, 24 saatlik idrarda kortizol tayini ve deksametazon süpresyon testi önerilir.<sup>1,2,8,26</sup>

**Diabetes mellitus:** Diyabet, sekonder HT nedeni olmamasına rağmen, sıklıkla kontrolsüz veya dirençli HT'ye eşlik eder.<sup>2-4</sup> Diyabetiklerde, hedef kan basıncına ulaşmak için ortalama 2.8 ile 4.2 ilaca gereksinim duyulmuştur.<sup>27</sup> İnsülin direncinin, nasıl HT'ye yol açtığı kesin bilinmemektedir, ancak, insülin direnci sempatik aktivasyona, düz kas hücre proliferasyonuna ve sodyum retansiyonuna yol açar. Böylece, kan basıncı artar ve kontrol güçleşir.

## ■ DİRENÇLİ HİPERTANSİYON HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Değerlendirmede, öncelikle yalancı ile gerçek dirençli hastalar ayırt edilmelidir. Hastalardan ayrıntılı öykü alınmalıdır. Yaşam-tarzı değişiklikleri gözden geçirilmeli ve tedaviye uyum sorgulanmalıdır. Kan basıncı doğru ölçülmeli, gerektiğinde ortostatik ve 24 saatlik ölçümler yapılmalıdır. Muayenede, sekonder HT için ipuçları ve hedef organ hasarının varlığı araştırılmalıdır. Tedavi diren-

cine yol açan faktörlerin ve ilaçların belirlenmesi önemlidir. Hedef organ hasarının varlığı kontrolsüz veya dirençli HT'yi destekler.<sup>1,2</sup> İleri tetkikler (aldosteron, kortizol, VMA vs.) gerçek dirençli HT hastalarında yapılmalıdır.

## TEDAVİ

Dirençli HT tedavisine yaklaşım, öncelikle tedaviye direnç oluşturan sebebi belirlemek ve onu izole etmek olmalıdır. Tedavi, ilaç-dışı yöntemler, ilaç tedavisi ve cihazla tedaviyi içerir. Sekonder HT varlığında ilgili klinikle ortaklaşa tedavi yapılır.

## İlaç Dışı Yöntemler

Yaşam tarzı değişiklikleriyle, genel hipertansif hastalara benzer kan basıncı düşüşü gözlenir. 10 kg'lık zayıflama kan basıncını ortalama 6/5 mmHg düşürür.<sup>14</sup> Fazla kilolu veya şişman hastalar mutlaka zayıflatılmalıdır.

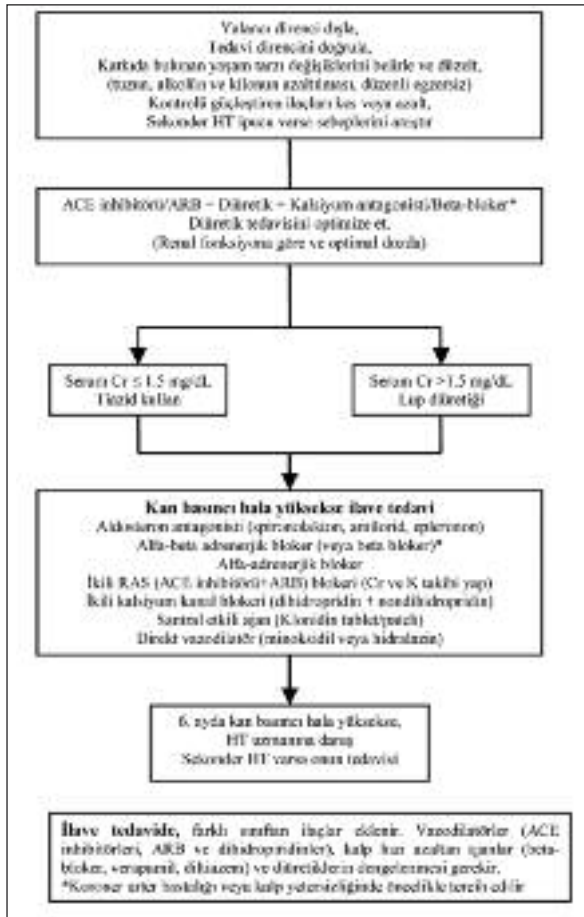
Günlük tuz alımı 6 g'dan ( $\leq 2.4$  g Na) az olmalıdır. Tuzun azaltılmasıyla kan basıncı 5-10/2-6 mmHg düşer. Düzenli aerobik egzersiz, kan basıncını ortalama 4/3 mmHg azaltır.<sup>28</sup> Hastalara, haftada en az 4 gün 30-45 dakika egzersiz (yürüyüş, yüzme, bisiklet binme vb.) önerilir. Bol lifli-az yağlı gıdalarla beslenme (sebze ve meyveden zengin, doymuş yağdan ve tuzdan fakir diyet- DASH diyeti), tansiyonu 11.4/5.5 mmHg düşürür.<sup>29</sup> Alkolün azaltılması (erkeklerde  $<30$  mL etanol/gün, kadınlarda  $<15$  mL/gün) veya kesilmesi kan basıncını 7.2/6.6 mmHg düşürür.<sup>15</sup>

Kan basıncını arttıran ilaçların (ör; NSAİ, dekonjestanlar, steroidler vs.) ve bitkisel ajanların (Meyan kökü, licorice vs) kesilmesi veya dozlarının azaltılması önerilir. Mutlaka alınacaksa, antihipertansif ilaçların dozu değiştirilmelidir. NSAİ'lerden daha az olumsuz etkisi olanlar (ör. parasetamol) tercih edilebilir.<sup>2,8</sup>

## Farmakolojik Tedavi

HT kliniklerine sevk edilen hastaların yaklaşık yarısında tedavinin suboptimal olduğu görülmüştür. Ya ilacın dozu yetersiz ya kombinasyon uygun değil ya da uzun etkili diüretik alınmadığı bildirilmiştir.<sup>12,13</sup> Bundan dolayı, öncelikle tedavi optimize edilmelidir. Dirençli HT tedavisine ait algoritma





ŞEKİL 1: Dirençli hipertansiyonda tedavi algoritması.  
2 ve 8'olu kaynaklar referans alınmıştır.

Şekil 1'de gösterilmiştir. Diğer taraftan, hastaların düzenli ilaç almamaları da önemli bir direnç nedenidir. Tedavi uyumu artırılmalıdır.<sup>2,8-10</sup>

Dirençli HT tedavisinde, kombinasyon tedavisine ait randomize-kontrollü çalışma yoktur. Öneriler mantıksal temele dayanarak ampirik olarak yapılmaktadır. Zorunluluk hallerinde kılavuza uygun ilaçlar verilmelidir. Tek dozda verilen uzun etkili, vadi-tepe oranı yüksek, yan etkisi az ve fiyatı ucuz olan kombinasyonlar tercih edilmelidir.<sup>1,2,8</sup>

**Diüretik tedavisi:** Dirençli HT hastalarında gizli bir volüm fazlalığı vardır.<sup>30</sup> Kan basıncı kontrolü için böbrek fonksiyonuna göre etkili dozda diüretik şarttır. İki kohort çalışmasında, HT polikliniğine gönderilen dirençli HT hastalarında, tedaviye direncin, diüretik eksikliğinden veya yetersiz dozdan kaynaklandığı bildirilmiştir. Uygun

diüretik ilavesi veya dozun artırılmasıyla kan basıncı kontrol edilmiştir.<sup>13,30</sup>

Çoğu hastada uzun etkili tiazidler etkilidirler. Hidroklorotiazid (50 mg/gün) ile klortalidonun (25 mg/gün) karşılaştırıldığı bir çalışmada, klortalidon, 24 saat boyunca kan basıncını daha fazla düşürmüştür.<sup>31</sup> Gece düşüş daha belirgindir. Hidroklorotiazidin yaygın kullanılmasına karşın düşük doz klortalidon (12.5-25 mg/gün) daha etkin bir ajandır. Üstelik hipokalemiye de yol açmaz. Bundan dolayı dirençli HT'de klortalidon, diğer tiazidlere tercih edilir.<sup>4,31,32</sup> KBH varlığında (GFR <50 mL/dk veya kreatinin >1.5 mg/dL), lup diüretikleri tercih edilirler. Bunlar furosemid (2 dozda) ve torasemid (tek doz).<sup>1,2,8</sup>

**Çoklu ilaç tedavisi:** İlaç kombinasyonlarında, ilaçların etki mekanizmaları dikkate alınmalıdır. Farklı ve tamamlayıcı etkiye sahip ajanların kombinasyonu tercih edilir. Diüretikler volümü, beta-blokerler sempatik aktiviteyi azaltırlar, ACE inhibitörleri veya ARB'ler RAS'ı baskılayıp vasküler direnci azaltırlar, kalsiyum antagonistleri ve alfa-blokerler düz kasları gevşeterek vazodilatasyon yaparlar. Minoksidil ve hidralazin direkt vazodilatör etki gösterirler.<sup>1,2,8</sup> Vazodilatör ilaçlar, vazodilatasyon sonucu bir miktar su ve tuz tutulumuna yol açarlar. Bundan dolayı kombinasyon tedavisinde mutlaka diüretik olmalıdır.

Beta-bloker-ACE inhibitörü kombinasyonu belirgin antihipertansif etkinlik sağlamaz. Çünkü her ikisi de RAS'ı bloke eder. Beta-blokerler renin sekresyonunu azaltarak anjiyotensin I oluşumunu önler. Bu durum, ACE inhibitörü için daha az substrat demektir. Koroner arter hastalığında, kalp yetersizliğinde ve taşikardik olgularda, ACE inhibitörü veya ARB'ye beta-bloker ilavesi faydalıdır.<sup>1,2,8</sup>

ACE inhibitörü/ARB, kalsiyum antagonisti ve diüretikten (tiazid) oluşan üçlü rejim kan basıncını etkin biçimde düşürür ve iyi tolere edilir.<sup>1,2,4-6,8</sup> Bundan dolayı, çoğu hastaya bu kombinasyon önerilir.

**İkili RAS blokajı:** ACE inhibitörü-ARB kombinasyonu, yüksek reninli HT hastalarında (genç beyazlar, diyabetikler veya böbrek yetmezliği olanlar) ek yarar sağlayabilir. ACE dışı yollarla da (kimaz,

tPA, katepsin vs.) anjiyotensin II oluşur.<sup>33</sup> İkili RAS blokajıyla daha fazla etkinlik sağlanabilir.<sup>33-35</sup>

Kan basıncını düşürmek için pek çok çalışmada ikili RAS blokajı yapılmıştır.<sup>34</sup> Bunların en büyüğünde, ikili tedavi, tek ajana göre sistolik kan basıncını ortalama 8-11 mmHg daha fazla düşürmüştür.<sup>35</sup> Başka bir çalışmada, valsartan alan hastalarda, benazepril, amlodipin veya klortalidon ilavesi karşılaştırılmıştır. Amlodipin veya klortalidon ilavesi, benazepril ilavesinden daha etkili bulunmuştur.<sup>36</sup> İkili RAS blokajı, diğer önerilen kombinasyonlar sonrası düşünülebilir ve hastaların kreatinin ve potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir.

**İkili kalsiyum kanal blokajı:** Dihidropiridin ile non-dihidropiridin türü kalsiyum antagonistlerinin kombinasyonu (ör: nifedipin-verapamil veya diltiazem), tekli tedaviye göre kan basıncını daha fazla düşürür.<sup>37</sup> Bir çalışmada, sistolik kan basıncı, nifedipinle %16 oranında azalırken, nifedipin-verapamil ile %19 ve nifedipin-diltiazem ile %20 oranlarında azalmıştır.<sup>37</sup> Bu kombinasyon kabızlık ve bacak ödemine yol açabilir. Kalp ileti bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

**İkili adrenerjik blokaj:** İkili adrenerjik reseptör blokajıyla (alfa/beta blokaj), hem sempatik sistem aktivasyonu baskılanır, hem de sistemik vasküler direnç düşürülür. Bu bağlamda, karvedilol ve labetalol tekli tedaviye göre daha fazla kan basıncı düşüşü sağlayabilir.<sup>8,38</sup> Bu ajanların yan etkileri, saf alfa-bloker veya beta-blokerlere göre daha azdır. Alfa-blokerin beta-blokerle kombinasyonu, ACE inhibitörü-diüretik kombinasyonuna benzer kan basıncı düşüşü sağlamıştır.<sup>39</sup> Kontrollü çalışma olmamasına karşın, ACE inhibitörü veya ARB artı diüretik kombinasyonuna alternatif gibi gözükmektedir.

**Aldosteron antagonisti ilavesi:** Aldosteron, böbrekten su ve sodyum tutulumunun ötesinde, vasküler yapılarda fonksiyonel (endotel disfonksiyonu, inflamasyon) ve yapısal değişikliklere (remodeling, kolajen artışı) yol açar. Ayrıca, baroreseptör disfonksiyonuna yol açıp sempatik tonusu arttırır.<sup>17</sup> Sonuç olarak, arter sertliği ve sistemik vasküler direnç artarak HT gelişir.

Dirençli HT'de, mevcut tedaviye aldosteron antagonistlerinin ilavesi, kan basıncını etkin biçim-

de düşürür.<sup>17,40,41</sup> Bu etki, aldosteron düzeyinden ve primer aldosteronizm varlığından bağımsızdır.<sup>17,40</sup> Yeni bir çalışmada (n=1411), üçlü tedaviye spironolakton ilavesiyle ortalama 1.3 yıllık takipte, kan basıncı 157/85 mmHg'den 135/76 mmHg'ye düşmüştür.<sup>41</sup> Bu konuda yapılan çalışmaların meta-analizine göre, spironolakton ilavesi, kan basıncını 24/11 mmHg düşürür.<sup>17</sup>

Eplerenon daha selektif yeni bir aldosteron antagonistidir. Daha az jinekomastiye yol açar. Genel HT hastalarında, mevcut tedaviye eklenmesiyle ilave yarar sağlanır.<sup>42</sup> Dirençli HT ile ilgili veri olmamasına karşın tedavide önerilir, ancak pahalıdır.

Amilorid, distal toplayıcı kanalda epitelyal sodyum kanalını bloke ederek indirekt anti-aldosteron etki gösterir. Amilorid (2.5 mg) ile hidroklorotiazid (25 mg) kombinasyonu kan basıncını 31/15 mmHg düşürmüştür. Dozu iki katına çıkarmakla ilave 11/4 mmHg'lık düşüş gözlenmiştir.<sup>43</sup>

Kalsiyum antagonisti ve diüretik (%92 tiazid, %8 furosemid) tedavisine direnç gösteren HT hastalarında, amilorid (10 mg), spironolakton (25 mg) veya ikisinin kombinasyonu karşılaştırılmıştır.<sup>44</sup> Kan basıncı, amiloridle 12/5 mmHg, spironolaktonla 7/3 mmHg azalırken, kombinasyonla 14/5 mmHg düşmüştür.

Spironolakton 12.5-25 mg/gün ile başlanır, 4-6 haftalık aralıklarla 50 mg/gün dozuna çıkılır. Primer hiperaldosteronizm olmadıkça bu doz yeterlidir.<sup>17</sup> Hidroklorotiazid veya diğer diüretiklerle kombine kullanılabilir. Spironolaktona bağlı memede hassasiyet, jinekomasti gelişebilir. Erkeklerin %10'unda görülebilir.<sup>17</sup> Doza bağımlıdır ve genellikle 50 mg'ı aşan dozlarda gözlenir. RAS blokeri (ACE inhibitörü/ARB) alanlara ve KBH'de aldosteron antagonisti eklenmesiyle hiperkalemi gelişebilir. Tedaviden 1-2 hafta sonra ve 4. haftada serum potasyumu bakılmalıdır. Diüretiğe bağlı hipokalemi gelişenlerde, aldosteron antagonisti ile hidroklorotiazid veya klortalidon kombinasyonu tercih edilir.<sup>17</sup>

**Diğer ajanlar:** Direkt vazodilatörler (minoksidil, hidralazin), klasik ajanlara ek yarar sağlarlar. Minoksidil kalp hızında ve su-tuz tutulumunda artışa yol açabilir. Bu yüzden beta-bloker ve diüretikle birlikte kullanılmalıdır. Ayrıca, hipertrikoza

neden olabilir. Özellikle kadınlarda önemlidir. Hidralazin, minoksidile göre daha yaygın kullanılır. Ancak, yan etkiler yaygın kullanımını kısıtlar (SLE benzeri sendrom). Sistolik basınçta 5-10 mmHg ek düşüş sağlar.<sup>1,2,8</sup>

Santral etkili klonidin geniş doz aralığına sahiptir ve klasik tedavi rejimine eklenebilir. Genel olarak, santral etkili ajanların yan etkileri çoktur. Halsizlik, bitkinlik, santral sinir sistemi yan etkileri, ağız kuruluğu kullanımlarını kısıtlar. Klonidinin patch formu ilaç uyumunu artırır. Ancak, rebound etkiye sahiptir. Metil-dopa, dirençli HT'den ziyade gebelik hipertansiyonunda tercih edilir.<sup>2,8</sup>

Dirençli HT hastalarında, imidazolin reseptör blokerleri, darusentan ve aliskiren gibi daha yeni ajanlarla ilgili veriler yetersizdir. Aşılama, HT tedavisinde gelecek vadetmektedir.

### Kronoterapi

HT tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle sabah önerilmektedir. Bu ilaçlardan birinin geceye çekilmesiyle kan basıncı kontrolü iyileşir.<sup>45</sup> Üç ilaca dirençli 250 hastalık bir çalışmada, bir ilacın gece verilmesiyle, 12 hafta sonra hastaların %37'sinde kan basıncı kontrolü sağlanmıştır. Hem 24 saatlik hem de gece kan basıncında anlamlı düşme gözlenmiştir. Gece kan basıncı düşüşü daha belirgindir ve non-dipper hasta oranı %84'ten %43'e inmiştir.

### Hipertansiyon Uzmanına Sevk

Dörtlü tedaviye rağmen 6 ayda kan basıncı kontrol edilemeyen HT hastaları, bu konuda uzman kliniğe sevk edilmelidir. Bir çalışmada, kan basıncı ilave 18/9 mmHg düşürülmüş ve kontrol oranı %18'den %52'ye çıkarılmıştır.<sup>12</sup> Diğer bir çalışmada da benzer oranlar bildirilmiştir.<sup>13</sup>

### Cihazla Tedavi

Karotid baroreseptörlerin elektriksel stimülasyonu (implante edilen ve RF dalgaları yayan cihazla), sempatik tonus baskılanır. Sonuç olarak, kan basıncı ve kalp hızı azalır. Dirençli HT hastalarında bu yöntemle, kan basıncı ortalama 22/18 mmHg azaltılmıştır.<sup>46</sup> Benzer bir uygulamada, RESPeRATE isimli bir cihazla pulmoner mekanoreseptörler uyarılıp sempatik tonus baskılanarak kan basıncında 10-15/5-10 mmHg'lık düşüş sağlanmıştır.<sup>47</sup>

Sonuç olarak, dirençli HT, günlük pratiğimizde seyrek karşılaşmadığımız bir durumdur. Tedaviye direnç oluşturan nedenlerin belirlenmesi ve onların düzeltilmesi önemlidir. Çoğu olguda, direnç nedeni, tedavi uyumsuzluğu ve suboptimal tedavidir. Ayrıca, sekonder HT nedenleri de göz ardı edilmemelidir. Tedavi uyumunun artırılması ve tedavinin optimizasyonu ile hedef kan basıncına ulaşılabilir ve artmış kardiyovasküler risk düşürülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, 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(25):e510-26.
3. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290(2):199-206.
4. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al., ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4(6):393-404.
5. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, Platt F, Ekman S, et al.; VALUE Trial. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003;16(7):544-8.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
7. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al.; for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23(10):1817-23.
8. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006;355(4):385-92.
9. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.



10. 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(1 Suppl 1):7-12.
11. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001;14(12):1263-9.
12. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2005;45(2):240-5.
13. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR; RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005;18(5 Pt 1):619-26.
14. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension* 2005;45(6):1035-41.
15. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999;33(2):653-7.
16. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121(4):289-300.
17. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 2007;9(5):353-9.
18. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001;37(4):699-705.
19. 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(11):2217-26.
20. Özmen B, Özmen D. [Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism: review]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(1):79-85.
21. Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 6: obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax* 2004;59(12):1089-94.
22. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001;161(9):1207-16.
23. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344(6):431-42.
24. Doğan A, Türker Y. [Renal artery stenosis: diagnosis and treatment]. *Turkish Society of Cardiology Dem Ars PubMed'de Türkçe olarak geçiyor dergi adı??*
25. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366(9486):665-75.
26. Sacerdote A, Weiss K, Tran T, Rokeya Noor B, McFarlane SI. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Hypertens Rep* 2005;7(3):212-8.
27. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med* 2001;161(22):2661-7.
28. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136(7):493-503.
29. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336(16):1117-24.
30. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39(5):982-8.
31. Ernst ME, Carter BL, Goerd CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47(3):352-8.
32. Sica DA. Chlorthalidone: has it always been the best thiazide-type diuretic? *Hypertension* 2006;47(3):321-2.
33. Sica DA, Elliott WJ. Angiotensin-converting enzyme inhibit *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3(6):383-7.
34. Finnegan PM, Gleason BL. Combination ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers for hypertension. *Ann Pharmacother* 2003;37(6):886-9.
35. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321(7274):1440-4.
36. Stergiou GS, Makris T, Papavasiliou M, Efstathiou S, Manolis A. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens* 2005;23(4):883-9.
37. Saseen JJ, Carter BL, Brown TE, Elliott WJ, Black HR. Comparison of nifedipine alone and with diltiazem or verapamil in hypertension. *Hypertension* 1996;28(1):109-14.
38. Mann SJ. Combined alpha/beta-blockade: an underused approach to the treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(9):663-6.
39. Mann SJ, Gerber LM. Low-dose alpha/beta blockade in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14(6 Pt 1):553-8.
40. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16(11 Pt 1):925-30.
41. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, et al.; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49(4):839-45.
42. Flack JM, Oparil S, Pratt JH, Roniker B, Gartwaite S, Kleiman JH, et al. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(7):1148-55.
43. 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(11):2217-26.
44. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;46(3):481-7.
45. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008;51(1):69-76.
46. Filippone JD, Sloand JA, Illig KA, Bisognano JD. Electrical stimulation of the carotid sinus for the treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006;8(5):420-4.
47. Elliott WJ, Izzo JL Jr, White WB, Rosing DR, Snyder CS, Alter A, et al. Graded blood pressure reduction in hypertensive outpatients associated with use of a device to assist with slow breathing. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6(10):553-9.