

Dirençli hipertansiyon

Mehmet Demir

Isparta Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Isparta

Amaç: Dirençli Hipertansiyon (DH) sık karşılaşılan bir klinik problemdir. Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte çalışmalarda nadir olmadığı görülmektedir. Bu yazımızda güncel literatür ışığında DH yönetimi derlenmiştir. **Ana bulgular:** DH bir tanesi diüretik olan 3 farklı antihipertansif ilaca rağmen kan basıncının hedef değerlerde olmaması olarak tanımlanmaktadır. Gerçek direnç, genellikle ilaç tedavisine uyumsuzluk sonucu oluşan yalancı direnç durumundan ayrılmalıdır. İnsidansı yaşlanmayla ve obeziteyle artmaktadır. DH'li hastaların değerlendirilmesinde katkıda bulunan faktörlerin yanında hiperaldosteronizm, obstrüktif uyku apne (OSA) sendromu, renal arter stenozu (RAS) ve feokromasitoma gibi sekonder hipertansiyon nedenleride araştırılmalıdır. Hiperaldosteronizm yeni tanımlanan en sık sekonder sebep olup son çalışmalarda standart tedaviye spironolakton eklenmesi ile çoğu DH hastasında anlamlı kan basıncı düşüşü tespit edilmiştir. DH'nin prognozu bilinmemekle beraber obezite, diyabet, böbrek yetmezliği gibi kardiyak risk faktörleriyle birlikte uzun süreli ciddi hipertansiyona maruz kalmak kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. **Sonuç:** DH'nin başarılı tedavisi gerçek direncin tespit edilmesini, hipertansiyonun sekonder sebeplerinin teşhis ve tedavisini, yaşam şekli değişikliklerini ve efektif çoklu ilaç rejimlerinin kullanılmasını içerir. Aşırı volüm yükü sıklıkla altta yatan sebep olduğundan kan basıncı hedefine ulaşmak için genellikle diüretikler gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Dirençli hipertansiyon, hiperaldosteronizm, hipervolemi

Resistant hypertension

Objective: Resistant hypertension is a common clinical problem. While the exact prevalence of resistant hypertension is unknown, clinical trials suggest that it is not rare. In this paper, we reviewed management of resistant hypertension based on the current literature. **Main Findings:** Resistant hypertension is defined as failure to achieve goal blood pressure despite adherence to 3 different antihypertensive medications, one of which must be a diuretic. True resistant hypertension should be distinguished by apparent resistant hypertension, of which an important cause is medication nonadherence. The incidence of resistant hypertension will likely increase as the population becomes more elderly and more obese. The evaluation of patients with resistant hypertension focuses on identifying contributing factors and secondary causes of hypertension including hyperaldosteronism, obstructive sleep apnea, renal artery stenosis, and pheochromocytoma. Hyperaldosteronism is now recognized as the most common secondary cause. Recent studies indicate that the addition of spironolactone to standard treatment induces significant blood pressure reduction in most patients with resistant hypertension. The prognosis of resistant hypertension is unknown, but cardiovascular risk is undoubtedly increased as patients often have a history of long-standing, severe hypertension complicated by multiple other cardiovascular risk factors such as obesity, diabetes, and chronic kidney disease. **Conclusion:** Successful treatment of resistant hypertension requires confirmation of true resistance, diagnosis and treatment of secondary causes of hypertension, adoption of appropriate lifestyle modifications, and effective use of multidrug antihypertensive regimens. Excessive volume retention often underlies resistant hypertension, so diuretics are generally necessary to achieve blood pressure goals.

Key words: Resistant hypertension, hyperaldosteronism, hypervolemia

Genel Tıp Derg 2009;19(3):145-150

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Demir, Isparta Devlet Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği, Isparta

e-posta: drmehmetdemir@hotmail.com

Dirençli hipertansiyon (DH), klinik pratikte sık karşılaşılan bir problem olup çalışmalarda sıklığı % 20-30 arasında bildirilmektedir. Dirençli

hipertansiyon farklı sınıflardan en az üç tane antihipertansif ilacın (tercihen bir tanesi diüretik) optimal dozlarda kullanılmasına rağmen kan basıncının hedef değerlerin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Hedef kan basıncı değerleri ise kan basıncının kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve diabetes mellitus (DM) hastaları için 130/80 mmHg ve üzeri, diğer hastalar için 140/90 ve üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Ancak son zamanlarda kan basıncı hedef değerlerde olan ancak 4 veya daha fazla antihipertansif ilaç kullanan hastalar da DH hastası kabul edilmektedir (1).

Sıklık

Dirençli hipertansiyon prevalansı tam olarak bilinmemektedir ancak özellikle KBY ve DM olan hastalarda daha fazla görülmektedir. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) katılımcılarında KBY hastalarının % 37'sinde, DM hastalarının ise sadece % 25'inde kan basıncı hedef değerlerde bulunmuştur (2). ALLHAT çalışmasında (3) da 5 yıllık takipte ortalama 2 ilaca rağmen hastaların 1/3'ünde kontrolsüz hipertansiyon mevcuttu ve hastaların yarısında kan basıncı kontrolü için 3 veya daha fazla ilaca ihtiyaç duyulmuştur.

Framingham çalışmasında yaş, obezite ve bazal kan basıncı değeri DH için en güçlü prediktör olarak bulunmuştur (1,4). ALLHAT çalışmasında benzer olarak ileri yaş ve obezite kan basıncı kontrolü sağlamada zorlukla ilişkili bulunmuş ayrıca KBY, DM, siyah ırk ve kadınlarda kan basıncı kontrolü daha zor olmuştur (3). DH ile ilişkili hasta özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. DH ile ilişkili hasta özellikleri

İleri yaş
Obezite
Kan basıncı düzeyi
KBY
DM
Siyah ırk
Kadın cinsiyet
Sol ventrikül hipertrofisi
ENaC mutasyonu, CYP3A5 allel
ENaC: epitelyal sodyum kanalı, CYP3A5 enzim (11-hydroxysteroid dehydrogenase type 2)

Etyoloji

Kan basıncının kontrol edilememesinin en sık sebebi hastanın ilacı kullanmaması veya eksik kullanmasıdır. Hastaların % 40'ının tansiyon ilacını bir yıl içinde bıraktıkları tespit edilmiştir (5-7). Eşlik eden diğer hastalıklar için kullanılan ilaçlar da kan basıncını artırarak veya antihipertansif ilaçların etkisini azaltarak kan basıncı kontrolünü zorlaştırmaktadır (8). Özellikle NSAİD'lar vasodilatör prostoglandinleri inhibe ederek ve sodyum ve tuz tutulumunu artırarak kan basıncını artırmakta ve renin-anjiyotensin sistemi üzerinden etki eden ilaçların (ACE inhibitörleri, ARB, beta blokerler) etkisini azaltarak ortalama 5 mmHg kan basıncı artışı yapmaktadır (9). Klinikte sık görülen DH sebepleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Dirençli hipertansiyonun sekonder sebepleri arasında en sık tıkaçıcı uyku apne sendromu (obstrüktif sleep apne, OSA) ve böbrek hastalıkları (renal parankimal ve renovasküler) bulunmaktadır. Ayrıca gerek primer gerek sekonder hiperaldosteronizmle de DH hastalarında sık karşılaşıldığı belirtilmektedir. Nadir görülen sekonder hipertansiyon nedenleri ise feokromositoma, Cushing hastalığı, hiperparatiroidizm, aort koarktasyonu ve beyin tümörleridir (8).

Tablo 2. DH genel özellikleri

1. Volüm fazlalığı
Aşırı sodyum alımı
Böbrek hastalığından dolayı aşırı sıvı tutulumu
Uyumsuz diüretik kullanımı
2. İlaçlar ve diğer sebepler
a) hasta uyumsuzluğu
b) uygunsuz doz veya kombinasyon
c) semptomimetikler (dekonjestan)
d) nonsteroid antiinflamatuvarlar
e) amfetamin, kokain, nikotin kullanımı ve çekilmesi
f) eritropoietin
g) oral kontraseptifler
h) adrenal steroid hormonlar
i) siklosporin, takrolimus
j) efedra, meyan kökü gibi bitkisel ilaçlar
k) sibutramin, antidepresanlar (özellikle venlafaksin)
3. Alkol ve obezite

OSA: Özellikle obez erkeklerde sık gözlenir. Üst hava yollarında inspiratuvar çöküş olmaktadır (10). OSA'nın bu hastalardaki prevalansının % 25'lere vardığı ve bu hastalarda hipertansiyonun sık bulunduğu bilinmektedir. DH hastalarında obezite varsa veya ambulator olarak non-dipper hipertansiyon izleniyorsa OSA'dan şüphelenilmelidir (11). Bu hastalarda genelde gündüz uyuklama hali, konsantrasyon eksikliği, başağrısı, gece ise horlama, boğulma ve noktüri sık görülür. Teşhis polisomnografi ile konulur. Yapılan küçük bir çalışmada (12) DH bulunan hastaların yaklaşık % 80'inde OSA tespit edilmiştir. OSA'nın hipertansiyona nasıl sebep olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte apneye bağlı hipoksinin ve sekonder sempatik hiperaktivitenin kan basıncını artırdığı düşünülmektedir. Ayrıca OSA'lı hastalarda serbest oksijen radikallerinin arttığı ve nitrik oksit (NO) metabolizmasının bozulduğu tespit edilmiştir (8,13).

Renal arter stenozu: Renal arter stenozunun (RAS) % 90'ı ateroskleroza bağlı olup klasik kardiyovasküler risk faktörleri (sigara, ileri yaş, DM vs.) RAS ile de ilişkilidir. 50 yaşın altındaki hastalarda ise en sık sebep fibromusküler displazidir. Hipertansif hastalarda prevalansı % 2'dir (14). Sol ventrikül fonksiyonu normal iken akut flaş akciğer ödemi oluşan kimselerde bilateral RAS düşünülmelidir. Abdominal üfürümü olan, aile öyküsü olmadan genç yaşta hipertansiyonu bulunan, açıklanamayan proteinürisiz böbrek yetmezliği olan hastalarda da RAS'dan kuşkulmalıdır (15). ACE inhibitörleri ile akut böbrek yetmezliği, ileri yaş, DH, periferik arter hastalığının varlığı klinisyeni RAS yönünde uyarıcı klinik özelliklerdir (8,16,17). Ayrıca hipokalemi ve ultrasonografide iki böbrek boyutu arasında 1,5 cm'den fazla fark olması da RAS lehinedir. Teşhiste bilgisayarlı tomografi ve MR kullanılsa da invazif angiografi altın standart olmaya devam etmektedir. RAS tedavisinde cerrahi revaskülarizasyon yerini büyük ölçüde balon angioplastiye bırakmıştır. Ancak girişim sonrası kan basıncı düşüşü her zaman olmamakta ve öngörülememektedir.

Renal parankim hastalığı: Kontrolsüz hipertansiyonun hem sebebi hem de sonucu olabilir. ALLHAT, NHANES gibi birçok çalışmada renal fonksiyon bozukluğu kan basıncı kontrol edilemeyen

hastalarda yüksek bulunmuştur (3,8). Renal parankim hastalığı en sık kronik glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı ve hipertansif nefropati sonucunda oluşur (15). KBY hastalarının ancak % 15'inde 3 ilaca rağmen kan basıncı regüle olarak bulunmuştur (18). Teşhiste idrar analizi (protein, eritrosit, lökosit) ve serum kreatinin düzeyi yol göstericidir. Üst batında bilateral kitle varsa polikistik böbrek düşünülmeli ve ultrasonografi yapılmalıdır (19).

Primer aldosteronizm: Primer aldosteronizmin DH vakalarında tahmin edilenden fazla görüldüğü tespit edilmiştir. DH'de primer aldosteronizm prevalansı yaklaşık % 20 dir (20,21). Ayrıca obezite, OSA gibi DH sebebi olan durumlarda da aldosteronun arttığı bilinmektedir (8). Primer aldosteronizmin % 70'i adrenal hiperplaziden, % 30 ise adenomlardan kaynaklanır. DH ve hipokalemi varsa primer aldosteronizmden şüphelenilmelidir (19,22). Hipokalemi olmasa bile tüm DH hastalarında primer aldosteronizm için plazma aldosteron/renin oranına bakılmalıdır (23).

Feokromastoma: Nadir görülen fakat önemli bir hipertansiyon sebebidir. Genel hipertansifler içinde prevalansı % 0,1-0,5 arasında olup DH hastalarındaki sıklığı bilinmemektedir (23). Feokromastoma hastalarının % 70-95'i hipertansiyon ile prezente olur ve bunların yarısı devamlı hipertansiyon şeklindeyken diğer yarısında hipertansiyon intermittandır (24). Feokromastoma hastaları genelde semptomlar başladıktan ortalama 3 yıl sonra tanı konulabilmektedir bu sebeple hipertansiyonu olan ve başağrısı, terleme, çarpıntı ve oynak kan basıncı ile başvuran DH hastalarında feokromastoma ayırıcı tanıda düşünülmelidir. En iyi tarama testi plazma serbest metanefrinlerinin (metanefrin, normetanefrin) ölçülmesidir. Bu ölçüm % 99 sensitif ve % 90 spesifiktir (19,25).

Aort Koarktasyonu: Nadir görülen bir DH nedenidir. Sırtta üfürüm, femoral nabızlarda zayıflama olması bu hastalarda aort koarktasyonunu düşündürmelidir. Cerrahi veya angioplasti ile düzeltme sonrasında da genelde hipertansiyon devam etmektedir.

Cushing sendromu: Tipik yüz görünümü (aydede görünümü) ve vücut yapısıyla (trunkal obezite) bu hastalıktan kuşkulabilir. Teşhiste 24 saatlik idrar kortizolünün 110 mmol (40 mcg)'den fazla olması

Cushing sendromunu düşündürür. Ayrıca deksametazon supresyon testi de tanı amaçlı kullanılır. Saat 23:00'da 1 mg deksametazon verilir ertesi gün saat 8:00'de ölçülen plazma kortizolü 140 mmol/L (5 mcg/dl) ve üzerinde olması anlamlı kabul edilir (15,19).

Teşhis

Dirençli hipertansiyon düşünülen hastada öncelikle tanının doğru konulması, yani psödorezistansın dışlanması önemlidir. Hastanın ilacı doğru şekilde kullanmaması, beyaz önlük hipertansiyonu, uygun tansiyon aleti ve manşonuyla ölçüm yapılmaması ve yaşlılarda damar duvarı sertleştiği için manşonun damarı komprese edememesi (psödohipertansiyon) durumunda psödorezistans (DH'yi taklit eden durumlar) tanısı konulabilir. Hastanın kullandığı ilaçlar ile diyeti sorgulanmalı ve ilacı nasıl içtiği sorgulanmalıdır. Ayrıca OSA yönünden hastanın uyku durumu, feokromasitoma yönünden terleme, çarpıntı olup olmaması sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede öncelikle kan basıncının doğru ölçülmesi önemlidir. Hasta sessiz bir odada destekli ve rahat 5 dakika oturduktan sonra bu pozisyonda, kol kalp seviyesinde iken uygun manşon (kolun en az % 80'ini sarmalı) kullanılarak kan basıncı ölçülmelidir. Ayrıca ölçüm her iki koldan yapılmalı aort koarktasyonu şüphesi varsa ayaktan da kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. 1-2 dakika arayla en az 2 ölçüm yapılmalı ve ikisi arasında çok fark varsa ölçümler tekrarlanmalıdır. Ortostatik hipotansiyon açısından hem yatarken hem de ayakta 1. ve 5. dakikada ölçüm yapılmalıdır. Bütün nabızlar palpe edilmeli, karotis ve abdominal bölgede üfürüm araştırılmalıdır. Retinopati için fundoskopik muayene yapılmalıdır (8,15,19).

Beyaz önlük hipertansiyonundan şüphelenilen hastalarda ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılmalıdır.

DH hastalarında glikoz, üre, kreatinin, elektrolitler ölçülmeli, idrar analizi yapılmalıdır. Primer aldosteronizm için plazma aldosteron, renin veya plazma renin aktivitesi çalışılabilir. Halihazırda diüretik ve aldosteron blokeri kullanan hastalarda yüksek negatif prediktif değeri olan aldosteron/renin oranı da kullanılabilir (26). Feokromastomadan şüphelenilen hastalarda 24 saatlik idrarda ve

plazmada metanefrin bakılmalıdır. Renal arter stenozundan şüphelenilen hastalarda renal arter doppler, magnetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), şüpheli durumlarda ise renal angiogram yapılmalıdır.

Tedavi

Yaşam tarzı değişiklikleri: Yaşam tarzı değişiklikleri başlangıç tedavisidir. Kilo kontrolü özellikle obez DH hastalarında önemlidir. Bu hastalar zayıflama için diyetisyene yönlendirilmeli ve fiziksel aktivitelerinin artırılması önerilmelidir. Ancak ciddi DH olan hastalarda egzersize kan basıncı regüle edildikten sonra başlanmalıdır. Çünkü kan basıncını düşürmenin yanında insülin direncini azaltır, OSA'da semptomları geriletir. Yaklaşık 10 kilo kaybı sonrasında sistolik kan basıncında ortalama 6 mmHg, diyastolik kan basıncında ise ortalama 4,6 mmHg düşme oluşmaktadır. Bir metaanalizde (27) ortalama 5 kg kaybı, ortalama sistolik kan basıncının 4,4 mmHg düşmesiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca sebze-meyveden zengin yağ oranı düşük, potasyum, magnezyum, kalsiyum içeren DASH diyetinin sistolik kan basıncını yaklaşık 10 mmHg düşürdüğü bilinmektedir. Yüksek dozlarda (>3 mg/gün) omega-3 çoklu doymamış yağ asidi takviyesinin kan basıncı düşüşüne yardım ettiği bilinmesine rağmen ilaç olarak kullanmak yerine balık tüketiminin artırılması daha akılcı gözükmektedir (19,28). Diyetle tuz kısıtlamasının da benzer kan basıncı düşüşü yaptığı bilinmektedir. O yüzden tüm DH hastalarına günlük maksimum 100 mmol (2,4 g Na, 6 g NaCl) sodyum olacak şekilde tuz kısıtlaması önerilmelidir, hatta bu değer son zamanlarda 65 mmol olarak belirtilmektedir (8,15,19). Alkol alımı erkeklerde 2 içki (1 oz) ve kadınlarda bir içki ile sınırlandırılmalıdır. Sigaranın hipertansiyona etkisi tartışmalı olsa da önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu için bırakılmalıdır (19). Hastalara haftanın çoğu gününde günlük en az yarım saat egzersiz yapmaları önerilmelidir (8). Bir metaanalizde düzenli aerobik egzersizin sistolik ve diyastolik kan basıncını sırasıyla 4 mmHg ve 3 mmHg düşürdüğü bulunmuştur (29).

OSA tedavisi: OSA tedavisinde sıklıkla kullanılan nazal CPAP (continuous positive airway pressure) ile kan basıncının anlamlı olarak düştüğü (yaklaşık 10 mmHg) gösterilmiştir (30,31).

Renal arter darlığının tedavisi: Fibromuskuler displaziye bağlı renal arter darlığında anjiyoplasti ile başarılı sonuçlar alındığı için bu hastalara anjiyoplasti önerilmelidir. Fakat aterosklerotik renal arter stenozunda anjiyoplastinin faydası tartışmalıdır (8). CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) çalışmasında da bu hastalarda anjiyoplastinin medikal tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir (32). Fakat optimal ilaç tedavisine rağmen kontrol edilemeyen hipertansiyon varsa revaskülarizasyon yapılmalıdır (8).

DH'de ilaç tedavisi: Yetersiz diüretik kullanımına bağlı hipervolemi yetersiz kan basıncı kontrolünün ve DH'un en sık sebebidir. Bu hastalarda diüretik dozunun artırılması çoğu zaman yeterlidir. Ancak bazen özellikle renal disfonksiyon gelişen hastalarda furosemid gibi loop diüretikleri gerekmektedir. Ayrıca uygunsuz kombinasyon ve yetersiz dozda ilaç kullanımı varsa düzeltilmelidir (15). Son zamanlarda DH hastalarında primer aldosteronizmin düşünülenden daha sık olduğunun bulunmasının ardından mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin bu hastalarda kullanımı artmıştır. Bir çalışmada (33) spironolakton ile ek 25 mmHg sistolik kan basıncı düşüşü izlenmiştir ve bu etki bazal hormon (aldosteron, renin) düzeylerinden bağımsız olarak bulunmuştur. Böbrekteki epitelyal sodyum kanallarını bloke ederek etki eden amilorid de bir indirek aldosteron antagonistidir. Bir çalışmada (34) 10 mg amilorid, 25 mg spironolakton ve kombinasyonu mevcut tedaviye eklenmiş, ilave ortalama sistolik kan basıncı düşüşü sadece amilorid ile 12,2 mmHg, sadece spironolakton ile 7,3 mmHg her ikisiyle 14,1 mmHg olmuştur. Mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin DH'daki bu etkilerinin sebebi tam olarak anlaşılammakla beraber tiazidlerden fazla diüretik etki göstermeleri ve aldosteron antagonisti olmaları sayılabilir (8).

Sonuç olarak, DH tanısı koymadan önce kapsamlı bir anamnez ve fizik muayene ile DH'u taklit eden durumların (psödohipertansiyon, beyaz önlük hipertansiyonu vb.) dışlanması önemlidir. DH'un teşhis ve tedavisinin tam olarak anlaşılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Ayrıca DH patogenezinde genetik bir takım bozuklukların rol oynayabileceğine dair kanıtların artması yeni antihipertansiflerin geliştirilmesi hususunda ümit vericidir.

Kaynaklar

1. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: Factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000;36:594-9.
2. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003;290:199-206.
3. 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 and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002;4:393-404.
4. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Treatment and control of hypertension in the community: A prospective analysis. *Hypertension* 2002;40:640-6.
5. Yiannakopoulou ECh, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountkalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: A critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:243-9.
6. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: The importance of actual practice data. *CMAJ* 1999;160:41-6.
7. Massaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MCJM, Filippi A, Trifiro G, Cricelli C, 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.
8. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: Committee of the Council for High Blood Pressure Research Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-19.
9. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
10. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 1996;334:99-104.
11. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion SM. Update on hypertension management: Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006;24:205-8.
12. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
13. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Current Cardiol Rep* 2005;7:435-40.
14. Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431-42.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *Hypertension* 2003;42:1206-52.

16. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1007-14.
17. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, Krijnen P, Plouin PF, van Jaarsveld BC, et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: A meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:298-304.
18. Saalen MG, Prosch LK, Gudmundsdottir H, Dyrbekk D, Helge Hunderi O, Arnesen E, et al. Controlling systolic blood pressure is difficult in patients with diabetic kidney disease exhibiting moderate-to-severe reductions in renal function. *Blood Press* 2005;14:170-6.
19. 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 (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
20. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40:892-6.
21. 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;22:2217-26.
22. Özmen B, Özmen D. Primer Hiperaldosteronizmin Tanı ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:79-85.
23. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2008;10:239-44.
24. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens* 2002;4:62-72.
25. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-75.
26. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: Diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 2005;51:386-94.
27. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-84.
28. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure; A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-81.
29. Appel LS, Miller ER, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993;153:1429-38.
30. 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;136:493-503.
31. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
32. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: Effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241-7.
33. Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: A systematic review. *Ann Intern Med* 2006;145:901-12.
34. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925-30.