

CZU: 616.12-008.331.1-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.12>

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ REZISTENTĂ: REPERE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CONTEMPORAN

Anna MOISEEVA, dr. șt. med., cercetător științific

IMSP Institutul de Cardiologie,
Clinica „Hipertensiuni arteriale”

e-mail: annamoiseeva.md@gmail.com

Rezumat.

Hipertensiunea arterială rămâne principalul risc cardiovascular la nivel mondial. Cel mai recent Raport Global al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) privind Hipertensiunea arterială a indicat că numărul de pacienți hipertensivi aproape s-a dublat în ultimele trei decenii, cu o creștere anuală a deceselor, a dizabilității și a costurilor aferente. De asemenea, este important de menționat că un număr tot mai mare de pacienți hipertensivi, în ciuda utilizării a trei sau mai multe medicamente, nu ating o normalizare a tensiunii arteriale, definind astfel scenariul clinic al hipertensiunii arteriale rezistente.

Pentru a confirma prezența hipertensiunii arteriale rezistente, trebuie excluse diverse cauze ale hipertensiunii arteriale pseudo-rezistente și hipertensiunea arterială secundară. Controlul inadecvat al tensiunii arteriale trebuie confirmat prin măsurarea tensiunii arteriale în afara cabinetului medical. Hipertensiunea arterială rezistentă afectează aproximativ 5% din populația hipertensivă și este asociată cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară crescută. Managementul acestora cuprinde intervenții asupra stilului de viață și optimizarea terapiei medicamentoase actuale. Medicamentele suplimentare trebuie introduse secvențial dacă TA rămâne necontrolată, iar denervarea renală poate fi luată în considerare ca o opțiune de tratament suplimentară. Cu toate acestea, obținerea unui control optim al tensiunii arteriale rămâne o provocare în acest context. Datele prezentate fac parte componentă a reviziei de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului instituțional cu acronimul DIAFEREZIS.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială rezistentă, denervarea renală.

Summary. Resistant hypertension: diagnostic points and contemporary treatment.

Hypertension remains the leading cardiovascular risk worldwide. The most recent World Health Organization (WHO) Global Report on Hypertension indicated that the number of hypertensive patients has almost doubled in the last three decades, with an annual increase in deaths, disability and related costs. It is also important to note that an increasing number of hypertensive patients, despite the use of three or more drugs, do not achieve normalization of blood pressure, thus defining the clinical scenario of resistant hypertension. To confirm the presence of resistant hypertension, various causes of pseudo-resistant hypertension and secondary hypertension must be excluded. Inadequate blood pressure control should be confirmed by measuring blood pressure outside the doctor's office. Resistant hypertension affects approximately 5% of the hypertensive population and is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Management includes lifestyle interventions and optimization of current drug therapy. Additional drugs should be introduced sequentially if BP remains uncontrolled, and renal denervation may be considered as an additional treatment option. However, achieving optimal blood pressure control remains a challenge in this setting. The data presented are part of the literature review/ results obtained within the institutional project with the acronym DIAFEREZIS.

Key words: resistant hypertension, renal denervation.

Резюме. Резистентная артериальная гипертензия: современные основы диагностики и лечения.

Артериальная гипертензия остается основным сердечно-сосудистым риском во всем мире. В последнем Глобальном докладе Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) об артериальной гипертензии указано, что за последние три десятилетия число больных во всем мире почти удвоилось, при этом ежегодно увеличивается число смертей, инвалидностей и связанных с этим расходов. Важно также отметить, что все большее число больных, несмотря на применение трех и более препаратов, не достигают нормализации артериального давления, что определяет клинический сценарий резистентной артериальной гипертензии. Для подтверждения её наличия необходимо исключить различные причины псевдорезистентной гипертонии и вторичной гипертонии. Недостаточный контроль артериального давления следует подтверждать путем измерения артериального давления вне кабинета врача. Резистентная артериальная гипертензия поражает примерно 5% населения, страдающего гипертонией, и связана с повышенной заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение включает в себя коррекцию образа жизни и оптимизацию текущей лекарственной терапии. Если АД остается неконтролируемым, следует последовательно вводить дополнительные препараты. Также, в качестве

дополнительного варианта лечения можно рассмотреть ренальную денервацию. Тем не менее, достижение оптимального контроля артериального давления остается сложной задачей. Представленные данные являются частью обзора литературы/результатов, полученных в рамках институционального проекта с аббревиатурой DIAFEREZIS.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация.

Introducere.

Hipertensiunea arterială (HTA) este una dintre cele mai frecvente boli cronice din lume. În pofida disponibilității numeroaselor opțiuni de tratament, o mare parte a populației hipertensive nu reușește să obțină un control pe termen lung al tensiunii arteriale (TA) [1]. Conform ghidului recent al Societății Europene de Hipertensiune (ESH), hipertensiune arterială rezistentă este definită ca tensiune arterială sistolică (TAS) sau tensiune arterială diastolică (TAD) care rămâne ≥ 140 mmHg sau ≥ 90 mmHg, respectiv, în ciuda adoptării unui stil de viață sănătos și utilizării dozelor optime sau maxime tolerate dintr-o combinație de trei remedii antihipertensive care cuprinde un blocant al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) (fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor de angiotensină), un blocant al canalelor de calciu (BCC) și un diuretic tiazidic/derivat de tiazidă [2]. Această definiție a HTA rezistente include și pacienții care utilizează patru sau mai multe medicamente pentru a menține TA $<140/90$ mm Hg, precum și categoria hipertensiunii arteriale refractare, denumită TA necontrolată în ciuda utilizării a cinci sau mai multe medicamente din clase diferite, inclusiv un diuretic [3].

Asociația Americană a Inimii (AHA) și Colegiul American de Cardiologie (ACC) identifică hipertensiunea arterială rezistentă la un prag al TA mai scăzut, mai exact $<130/80$ mmHg. AHA/ACC propun, de asemenea, termenul „HTA rezistentă controlată” pentru a indica prezența TA controlată eficient de patru sau mai mulți agenți antihipertensivi [4,5]. Conform recomandărilor recente ale Societății Europene de Hipertensiune, diverse cauze ale hipertensiunii pseudorezistente și secundare trebuie investigate și excluse pentru a defini HTA adevărat rezistentă. Mai mult, controlul inadecvat al tensiunii arteriale trebuie confirmat prin măsurarea tensiunii arteriale în afara cabinetului medical [2]. Dacă nu există date suficiente privind doza de medicație, aderența la tratament sau nivelurile tensiunii arteriale în afara cabinetului medical, hipertensiunea pseudorezistentă nu poate fi exclusă, iar HTA rezistentă este definită ca HTA aparent rezistentă [5].

HTA rezistentă este asociată cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară (CV) crescută.

Pacienții cu HTA rezistentă necesită, în general, examene medicale, teste de diagnostic și medicație mai frecvente, ceea ce duce la creșterea costurilor asistenței medicale și la o povară economică sporită [6,7]. Managementul adecvat al pacienților cu suspiciune de HTA rezistentă este crucial pentru a evita diagnosticul greșit și a asigura un tratament adecvat.

Scopul acestui reviu este de a oferi o imagine de ansamblu asupra HTA rezistente, în special procedurile de diagnostic și cele mai recente evoluții în strategiile terapeutice.

Diagnosticul HTA rezistente

Evaluarea diagnostică a pacienților cu HTA aparent rezistentă include excluderea HTA pseudorezistente și HTA secundare (fig.1).

Screeningul HTA rezistente

În condiții de asistență medicală primară și centrele medicilor de familie, persoanele cu suspiciune de HTA rezistentă (de exemplu, TA de birou majorată și tratament cu cel puțin 3 medicamente antihipertensive, inclusiv un diuretic tiazidic/derivat de tiazidă) sau acelea care au atins valorile-țintă și utilizează mai mult de 3 medicamente antihipertensive, pot fi identificate prin efectuarea de căutări de rutină în dosarele electronice ale pacienților și controale medicale regulate.

Excluderea HTA pseudorezistente

Hipertensiunea pseudorezistentă rezultă, de obicei, din măsurarea inexactă a tensiunii arteriale. Cauzele includ utilizarea unui dispozitiv inexact sau a unei manșete de dimensiuni greșite, fenomenul de „halat alb” sau calcificarea marcată a arterei brahiale (fenomenul Osler) care face artera brahială incompresibilă. Nerespectarea terapiei antihipertensive este o cauză frecventă a hipertensiunii pseudorezistente. Eșecul de a identifica non-aderența contribuie la supraestimarea prevalenței HTA rezistente și poate avea consecințe importante în cercetarea clinică. Medicii au un rol important în discutarea aderenței la medicație și în sprijinirea pacienților în identificarea și depășirea barierelor specifice (de exemplu, scheme de tratament complexe și efecte adverse ale medicamentelor) [8]. Organizatoare de medicamente sunt un instrument practic pentru gestionarea mai multor tablete, iar

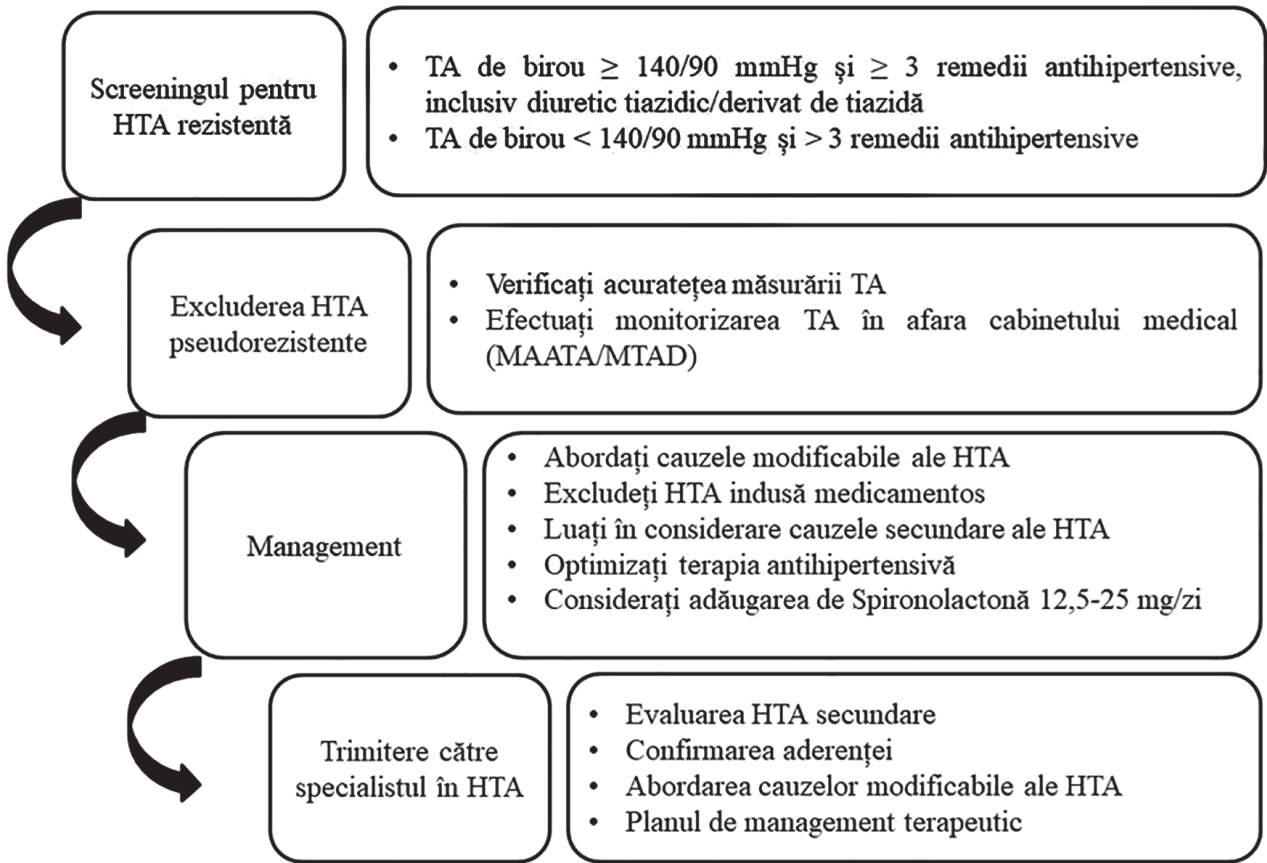


Figura 1. Abordarea practică de diagnostic și mangement al HTA rezistente

Tabelul 1

Investigații pentru excluderea HTA secundare
Protocol de screening simplificat pentru toți pacienții cu HTA rezistentă
Istoric, simptome, examinarea fizică și factorii ce afectează aderența
Analize de sânge care includ funcția renală, enzimele hepatice, hemoleucograma completă, calciu și TSH
Analiza generală de urină
ECG
Imagistică renală (de exemplu, ecografie) pentru detectarea anomaliilor macroscopice
Excluderea sindromului de apnee în somn (SAS)
Investigații suplimentare în cazul în care există suspiciunea clinică de HTA secundară
Raportul renină-aldosteron și metanefrinele plasmatiche/urinare
Probă de urină pentru aprecierea raportului albumină:creatinină și proteine:creatinină
Analiza de urină 24 ore pentru aprecierea excreției de sodiu și potasiu
Analiza de urină 24 ore pentru testarea cortizolului/test de supresie la dexametazonă
Imagistica suprarenală (CT/RMN)
Evaluarea vascularizației renale (CT/RMN)

combinațiile în tableta unică (CTU) s-au dovedit a îmbunătăți aderența [9, 10]. Metodele obiective de evaluare a aderenței la medicație includ terapia direct observațională (TDO) și screening-ul urinei pentru medicamente antihipertensive [11], deși acestea sunt mai frecvent disponibile doar în centrele specializate. Alte cauze ale hipertensiunii pseudorezistente includ administrarea concomitentă de medicamente și substanțe care pot crește valorile TA (AINS, estrogene, glucocorticoizi, antidepresante, cocaină, alcool, unele produse de plante ș.a.).

Monitorizarea tensiunii arteriale în afara cabinetului medical este în general necesară pentru a exclude efectul de „halat alb” și a confirma diagnosticul de HTA rezistentă. Efectul de „halat alb” este definit ca o tensiune arterială în cabinetul medical peste țintă la un pacient care ia cel puțin trei medicamente antihipertensive, dar cu niveluri adecvate de tensiune arterială în afara cabinetului medical. La această categorie de pacienți se recomandă măsurarea TA prin monitorizarea ambulatorie a TA (MATA) 24 de ore. MATA nu este doar un instrument fundamental pentru diagnosticarea HTA rezistente, ci poate juca și un rol în prezicerea viitoarelor evenimente cardiovasculare la subiecții cu HTA rezistentă [12]. Când MATA nu este disponibilă imediat, se poate lua în considerare monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu (MTAD) [2]. S-a constatat că TAS automăsurată la domiciliu se corelează cu TAS medie diurnă evaluată prin MATA [13]. Abordarea acestor probleme poate evita un diagnostic incorect de HTA rezistentă.

Excluderea HTA secundare

Hipertensiunea arterială secundară este frecventă la persoanele cu HTA aparent rezistentă ($\approx 1/3$ subiecți sunt afectați în funcție de definiție și contextul clinic), bolile renale și hiperaldosteronismul primar fiind cele mai frecvente etiologii [14]. Un examen diagnostic complet pentru HTA secundară necesită o evaluare aprofundată, efectuată într-un centru specializat, pe baza caracteristicilor clinice ale pacienților și a evaluării fizice. Astfel, Societatea Britanică și Irlandeză de Hipertensiune arterială recomandă utilizarea protocolului de screening simplificat în evaluarea tuturor pacienților cu HTA aparent rezistentă la tratament (Tab.1) [15].

Opțiuni terapeutice în HTA rezistentă

Odată ce diagnosticul este stabilit, gestionarea hipertensiunii arteriale rămâne o provocare. Tratamentele eficiente ar trebui să combine modificările stilului de viață și eliminarea substanțelor interferente, optimizarea tratamentului existent și introducerea secvențială a medicamentelor antihipertensive pe lângă triplă terapie. În anumite

cazuri, se pot lua în considerare și alte opțiuni, cum ar fi denervarea arterelor renale. Având în vedere asocierea cu diverse comorbidități și necesitatea unor scheme medicamentoase multiple și complexe, pacienții cu HTA rezistentă trebuie îndrumați către un specialist în hipertensiune arterială sau chiar către un centru specializat în hipertensiune arterială, dacă este necesar. Un program dedicat monitorizării acestor pacienți este obligatoriu [2].

Modificarea stilului de viață

Tot mai multe dovezi susțin rolul modificării stilului de viață în gestionarea HTA rezistente. Într-o meta-analiză recentă, intervențiile privind stilul de viață au fost cel mai eficient tratament non-farmacologic la pacienții cu HTA rezistentă, scăzând TAS de birou cu -7,26 mmHg (IC 95% [-13.73, -0.8]). Abordările Dietetice pentru Oprirea Hipertensiunii (DASH) reprezintă o intervenție dietetică care pune accent pe consumul de cereale integrale, legume, fructe și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, limitând în același timp aportul de grăsimi saturate, alimente procesate și zaharuri adăugate. În mai multe studii, această strategie s-a dovedit a fi eficientă în reducerea tensiunii arteriale la pacienții cu HTA rezistentă [16]. Beneficii similare au fost observate în cazul unei diete mediteraniene [17].

Aportul ridicat de sodiu crește riscul de HTA rezistentă [18]. Se recomandă restricționarea sării (NaCl) la <5 g (~ 2 g de sodiu) pe zi, precum și utilizarea înlocuitorilor de sare care au demonstrat, de asemenea, reduceri ale TAS de aproximativ -4,8 mmHg și TAD de aproximativ -1,5 mmHg [2,19]. Totodată, se recomandă un aport alimentar crescut de potasiu: s-a observat că administrarea a 60 mmol (1380 mg) de clorură de potasiu reduce TA cu aproximativ 2 mmHg și, respectiv, 4-5 mmHg la adulții cu normotensiune arterială și HTA [20]. Ghidurile ESC recomandă, în clasa IIb, la pacienții care nu au insuficiență renală moderată până la severă, creșterea aportului de potasiu cu 0,5-1 g/zi, fie prin înlocuirea sodiului cu săruri îmbogățite cu potasiu, fie printr-o dietă bogată în fructe și legume [21].

Activitatea fizică regulată îmbunătățește sănătatea cardiovasculară prin reducerea inflamației și îmbunătățirea profilului lipidic [22]. În contextul HTA rezistente, s-a constatat că atât activitatea fizică aerobă, cât și cea de rezistență reduc TAS și TAD [22,23].

În prezent, nu există date disponibile privind efectele evitării fumatului în HTA rezistentă [24].

Strategii farmacologice

Conform celor mai recente ghiduri ESH, tratamentul farmacologic eficient al HTA rezistente

ar trebui să combine raționalizarea medicației actuale și adăugarea secvențială a unui agent antihipertensiv la terapia triplă existentă [2].

Pentru a îmbunătăți strategiile de tratament continuu, terapiile combinate trebuie utilizate în doze optime sau maxime tolerate, luând în considerare vârsta pacientului, indicațiile pentru clase specifice de medicamente, comorbiditățile existente și riscurile interacțiunilor medicamentoase. Combinațiile într-un singur comprimat trebuie preferate pentru a reduce povara administrării tabletelor și a îmbunătăți aderența la medicație. Creșterea intensității terapiei diuretice poate fi necesară, în special la vârstnici, la subiecții de origine africană sau cu BCR. La pacienții cu eRFG ≥ 45 ml/min/1,73 m² care primesc hidroclorotiazidă, doza de medicament poate fi crescută. Deoarece hidroclorotiazida își pierde capacitatea de a induce natriureză previzibilă atunci când eRFG este < 45 ml/min/1,73 m², medicamentul poate fi schimbat pe un diuretic derivat de tiazidă cu acțiune mai lungă (de exemplu, indapamidă sau clortalidonă) în astfel de cazuri. Dacă eRFG este < 30 ml/min/1,73 m², indapamida nu trebuie utilizată, în timp ce dozele de clortalidonă pot necesita creșterea la 50 mg zilnic. Dacă această strategie nu este suficientă, diureticele tiazidice pot fi înlocuite cu diuretice de ansă (de exemplu, furosemid, bumetanid sau torasemid) [2].

După optimizarea terapiei existente, adăugarea secvențială a altor agenți trebuie luată în considerare dacă tensiunea arterială nu a atins valoarea țintă. În baza rezultatelor studiului PATHWAY-2 și a altor studii, pacienții cu HTA rezistentă ar trebui să primească antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA) spironolactonă 25-50 mg/zi ca tratament de linia a patra [25].

Eplerenona este un MRA mai selectiv care poate fi utilizat ca alternativă pentru reducerea TA. Cu toate acestea, este mai puțin potent decât spironolactona, în timp ce costul său rămâne o barieră semnificativă în calea utilizării sale pe scară largă în practica clinică [26]. MRA nesteroidieni mai selectivi, cum ar fi finerenona (aprobată pentru tratamentul pacienților cu BCR diabetică), esaxerenona (aprobată pentru tratamentul HTA în Japonia) și ocedurenona (în curs de studii clinice pentru tratamentul HTA rezistente la pacienții cu BCR) ar putea oferi alternative suplimentare la spironolactonă în viitor [26,27].

Când spironolactona și MRA nu sunt tolerați sau sunt contraindicați, alternativele includ amiloridul, care s-a dovedit a fi la fel de eficient ca spironolactona în reducerea tensiunii arteriale atunci când este utilizat în doze mari (10-20 mg/zi), β -blocante precum bisoprololul 5-10 mg/zi, antagoniști α -1, cum ar fi doxazosina cu eliberare prelungită 4-8 mg/zi și agenți

cu acțiune centrală, cum ar fi clonidina, un agonist al receptorilor α -adrenergici, 0,1-0,3 mg de două ori pe zi [28].

Vasodilatatoarele directe, cum ar fi hidralazina sau minoxidilul, trebuie utilizate cu precauție, deoarece pot provoca retenție severă de lichide și pot induce tahicardie prin activarea simpatică reflexă [2].

La pacienții eligibili pentru tratament cu inhibitori receptorilor SGLT2, utilizarea acestor agenți pe lângă terapia antihipertensivă poate avea un efect suplimentar moderat de scădere a tensiunii arteriale [29].

Într-o analiză post-hoc a studiului PARAGON HF, combinația sacubitril/valsartan a redus TA la pacienții cu HTA rezistentă, în ciuda tratamentului cu cel puțin patru medicamente antihipertensive, inclusiv un MRA [30]. Cu toate acestea, în prezent nu sunt disponibile date din studiile clinice efectuate special pe pacienți cu HTA rezistentă.

Strategii de tratament minim invaziv

Dispozitive experimentale și alte intervenții sunt explorate la pacienții cu HTA rezistentă pentru a reduce TA, inclusiv terapia de activare a baroreceptorilor, denervarea renală, terapia endovasculară de amplificare a baroreceptorilor, ablația sinusului carotidian și terapia de neuromodulație cardiacă. Dintre acestea, doar denervarea cu unde de radiofrecvență și ultrasonore și-au demonstrat eficacitatea și siguranța în tratamentul HTA.

Denervarea renală (DSAR) reprezintă o opțiune terapeutică, care este suplimentară sau alternativă la creșterea numărului de medicamente la pacienții cu HTA rezistentă confirmată prin MAATA după excluderea cauzelor secundare a HTA. Pacienții care sunt non-aderenți sau prezintă intoleranță la medicația antihipertensivă denervarea renală poate fi luată în considerare după informarea referitor la lipsa potențială a efectului și beneficiului, și riscului asociat procedurii [31]. Acești pacienți ar putea administra mai puțin de trei remedii antihipertensive la momentul selecției acestora pentru tratament minim invaziv. DSAR trebuie să fie efectuată doar în centre experimentate și specializate care dispun de o echipă multidisciplinară pentru evaluarea pacienților hipertensivi [32].

Concluzii.

În ultimul deceniu, cercetarea HTA a avansat semnificativ înțelegerea noastră, în special în definirea HTA rezistente. Distincția dintre HTA adevărat rezistentă și HTA aparent rezistentă a devenit crucială, deoarece acestea reprezintă forme distincte ale bolii, cu strategii de gestionare și prognostic diferite. Abordarea HTA adevărat rezistente implică în primul

rând promovarea aderenței la terapia medicamentoasă și la recomandările privind stilul de viață. Deși HTA adevărat rezistentă constituie un procent mai mic din populația hipertensivă, anumite subgrupuri, cum ar fi cei cu diabet zaharat sau BCR, sunt expuse unui risc mai mare. Acești pacienți prezintă rate crescute de complicații cardiovasculare și renale, justificând o supraveghere medicală agresivă. Spironolactona se impune ca tratamentul de linia a patra preferat pentru HTA rezistentă.

Bibliografie.

1. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC et al. *Resistant hypertension*. BMJ. 2012; 345:e7473.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M et al. *2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)*. J Hypertens. 2023; 41:1874–2071.
3. Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. *Refractory hypertension: a novel phenotype of antihypertensive treatment failure*. Hypertension. 2016; 67:1085–92.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. *2017 ACC/AHA/ AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice guidelines*. Hypertension. 2018;71:e13–e115.
5. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL et al. *Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association*. Hypertension. 2018;72:e53–90.
6. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J et al. *Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension*. Kidney Int. 2015;88:622–32.
7. Champaneria MK, Patel RS, Oroszi TL. *When blood pressure refuses to budge: exploring the complexity of resistant hypertension*. Front Cardiovasc Med. 2023; 10:1211199.
8. Gupta P, Patel P, Strauch B et al. *Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment*. Hypertension. 2017;69(6):1113–20.
9. Parati G, Kjeldsen S, Coca A et al. *Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis*. Hypertension. 2021; 77(2):692–705.
10. Pinho S, Cruz M, Ferreira F et al. *Improving medication adherence in hypertensive patients: a scoping review*. Prev Med. 2021;146:106467.
11. Tomaszewski M, White C, Patel P et al. *High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis*. Heart. 2014;100(11):855–61.
12. Mesquita Bastos J, Ferraz L, Pereira FG, Lopes S. *Systolic blood pressure and pulse pressure are predictors of future cardiovascular events in patients with true resistant hypertension*. Diagnostics (Basel). 2023;13:1837.
13. Judd E, Calhoun DA. *Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes*. J Hum Hypertens. 2014;28:463–8.
14. Kvapil T, Vaclavik J, Benesova K et al. *Prevalence of secondary hypertension in patients with resistant arterial hypertension*. J Hypertens. 2021;39:e357.
15. Faconti L, Jacob G, Partridge S et al. *Investigation and management of resistant hypertension: British and Irish Hypertension Society position statement*. J Hum Hypertens. 2024; 39(1):1–14.
16. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadbakht L. *Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24:1253–61.
17. Toledo E, Hu FB, Estruch R et al. *Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial*. BMC Med. 2013;11:207.
18. Shimomura T. *Salt, the renin-angiotensin-aldosterone system and resistant hypertension*. Hypertens Res. 2013;36:657–60.
19. Tsai YC, Tsao YP, Huang CJ et al. *Effectiveness of salt substitute on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis*. J. Clin. Hypertens. 2022;24:1147–1160.
20. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H et al. *Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: Systematic review and meta-analyses*. BMJ. 2013; 346:f1378.
21. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al. *2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension*. Eur. Heart J. 2024:ehae178.
22. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. *Mechanisms and treatment of resistant hypertension*. J Clin Hypertens. 2008;10:239–44.
23. Pires NF, Coelho-Junior HJ, Gambassi BB et al. *Combined aerobic and resistance exercises evokes longer reductions on ambulatory blood pressure in resistant hypertension: a randomized crossover trial*. Cardiovasc Ther. 2020;2020:8157858.
24. Ozemek C, Tiwari S, Sabbahi A et al. *Impact of therapeutic lifestyle changes in resistant hypertension*. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63:4–9.
25. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. *Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial*. Lancet. 2015;386:2059–68.
26. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G et al. *Steroidal and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine*. Eur Heart J. 2021;42:152–61.
27. Bakris G, Pergola PE, Delgado B et al. *Effect of KBP-5074 on blood pressure in advanced chronic kidney disease: results of the BLOCK-CKD study*. Hypertension. 2021;78:74–81.

28. Williams B, MacDonald TM, Morant SV et al. *Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:464–75.
29. Georgianos PI, Agarwal R. *Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response metaanalysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide*. *Diabetes Care*. 2019;42:693–700.
30. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. *2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)*. *Eur Heart J*. 2018;39:763–816.
31. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE et al. *Renal denervation in the Management of Hypertension in adults. A Clinical Consensus Statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Cardiovascular Interventions*. *Eur Heart J*. 2023;44:1313–1330.
32. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G et al. *European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021*. *J Hypertens*. 2021;39:1733–1741.