

Rezistentní hypertenze

Jan Filipovský

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Rezistentní hypertenze je definována jako přetrvávající krevní tlak (TK) $\geq 140/90$ mm Hg navzdory podávání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik v maximálních tolerovaných dávkách. Pseudorezistence při špatné adherenci nemocného k léčbě je velmi častá. Při vyhodnocení stavu nezapomínáme na ambulantní monitorování TK, protože až 1/3 nemocných s domněle rezistentní hypertenzí má průměrný TK za 24 hod. v normálním rozmezí. V dalším kroku bychom se měli zaměřit na případné sekundární příčiny hypertenze. Rezistence na léčbu je častá u pacientů s renoparenchymatózní hypertenzí; zde však nebývá odhalení příčiny problémem. Složitější může být odhalení primárního hyperaldosteronismu, na který je třeba myslet u mladších pacientů s hypertenzí nereagující na léčbu. Dalšími příčinami jsou diabetes mellitus s pokročilými orgánovými komplikacemi nebo pokročilá povšechná ateroskleróza. Odpověď na léčbu může také snižovat celá řada léků/látek. Při skutečné rezistenci klademe důraz na podávání diuretika v maximální tolerované dávce. Okultní expanze volumu je totiž zdaleka nejčastější příčinou pravé rezistentní hypertenze. Mezi diuretiky preferujeme chlorthalidon a indapamid. Při nedostatečném účinku se osvědčuje posílení diuretické léčby přidáním spironolaktonu jako čtvrtého léku. U pacientů v riziku hyperkalemie upřednostníme spíše betablokátor nebo alfablokátor podle konkrétní klinické situace. Denervace renálního sympatiku není průkazně účinnější než farmakologická léčba.

Klíčová slova: rezistentní hypertenze, pseudorezistence, adherence k léčbě, sekundární hypertenze, odpověď na léčbu.

Resistant hypertension

Resistant hypertension is defined as blood pressure (BP) $\geq 140/90$ mmHg despite administration of at least three antihypertensive drugs including diuretics in maximum tolerated doses. Pseudoresistance due to bad adherence to treatment is very common. Ambulatory BP monitoring should be done should be performed as up to one third of patients has ambulatory BP within normal limits. Secondary causes of hypertension should be excluded. Resistance on treatment is common in patients with renal parenchymatous hypertension. The diagnosis of primary aldosteronism may be more difficult and may occur also in young patients with hypertension. Other causes include diabetes mellitus with advanced organ complications or advanced general atherosclerosis. Response to treatment may also be suppressed by some drugs. Diuretics are very important in the treatment of resistant hypertension because volume expansion, sometimes inapparent, is common. Chlorthalidone and indapamide are preferred. Spironolactone can be added as a fourth drug; in individuals with a risk of hyperkalaemia, betablocker or alphablocker should be used. Denervation of renal sympathicus has not been proved to be more effective than drug therapy.

Key words: resistant hypertension, pseudoresistance, adherence to treatment, secondary hypertension, response to treatment.

Definice, prevalence a rizikové faktory rezistentní hypertenze

Hypertenze je podle nejnovějších doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (1) a doporučení České společnosti pro hypertenzi (2) definována jako rezistentní, pokud po zavedení potřebné úpravy životního stylu a léčbě nejméně třemi antihypertenzivy

setrvává krevní tlak (TK) měřený v ordinaci na hodnotě 140/90 mm Hg nebo vyšší. Léčba má zahrnovat základní trojkombinaci antihypertenziv: blokátor renin-angiotenzinového systému (RAS), blokátor kalciových kanálů (BKK) a dlouhodobě působící diuretikum, nejlépe thiazidu podobné, a to v maximálních tolerovaných dávkách.

Tab. 1. Okolnosti související se vznikem rezistentní hypertenze

Rizikové faktory
<ul style="list-style-type: none">■ Vysoký krevní tlak před léčbou■ Hypertrofie levé srdeční komory■ Chronické srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí■ Vyšší věk■ Obezita■ Nadměrný příjem soli■ Pravidelná konzumace alkoholu■ Ateroskleróza■ Pokles renálních funkcí■ Diabetes mellitus
Příčiny
<ul style="list-style-type: none">■ Sekundární hypertenze, zejména:<ul style="list-style-type: none">▪ Spánková apnoe▪ Primární hyperaldosteronismus▪ Aterosklerotická stenóza renální tepny▪ Renální parenchymatózní hypertenze■ Diabetes mellitus s pokročilými orgánovými komplikacemi■ Pokročilá povšechná ateroskleróza

O **prevalenci rezistentní hypertenze** máme jen nepřesnou představu, protože její určení závisí na mnoha faktorech, např. 1. jaký je základní soubor studovaných osob (obecná populace, klinická studie, jedinci referovaní do specializovaného centra), 2. jaké měření TK provádíme, 3. jakou léčbu považujeme za adekvátní, tj. jak posuzujeme dávky podávaných léků. Odhaduje se, že rezistentní hypertenze se vyskytuje **asi u 5 % neselektovaných nemocných s hypertenzí**.

Obecné rizikové faktory jsou uvedeny v tabulce 1. Patří mezi ně závažnost hypertenze zjištěná již před léčbou, dále hypertrofie levé srdeční komory a její častý důsledek: chronické srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí. Pokud hypertenze není dostatečně razantně léčena, TK se časem zvyšuje, a proto rezistentní hypertenze je častější ve vyšším věku. Mezi významné faktory patří dále obezita, nadměrný příjem soli a vysoká konzumace alkoholu a také nízký socioekonomický status a deprese.

Pokles renálních funkcí a diabetes mellitus jsou často přispívajícími faktory ke vzniku rezistentní hypertenze a v případě pokročilých stadií její hlavní příčinou (viz dále).

Diagnostika rezistentní hypertenze

Velmi často se jedná o **pseudorezistenci**. Její příčinou je zejména **špatná adherence** k léčbě. Je třeba mít na paměti, že adherence se zhoršuje s počtem tablet a se složitostí léčebného schématu, a proto je na místě používat fixní kombinace a snažit se zjednodušit léčebné schéma (adherence je např. významně horší při užívání tablet v poledne a večer). Špatnou adherenci je někdy těžké odhalit, a abychom získali věrohodné informace, musíme se snažit o získání pacientovy důvěry. Cenné informace o adherenci můžeme získat z lékových záznamů, tj. zejména zda si nemocný vyzvedl předepsaná balení léků a po jaké době žádal nový předpis. Na adherenci můžeme také usuzovat podle toho, zda se vyskytují změny typické pro některou lékovou skupinu: bradykardie při betablokátech, zvýšení hladiny kyseliny močové po diureticích nebo zvýšená hladina reninu při léčbě diuretiky nebo blokátory RAS. Častokrát jsou pacienti „rezistentní“ i na léčbu dalších svých chorob, jako je např. hypercholesterolemie. V odůvodněných případech můžeme volit detekci příslušného léku v séru nebo v moči;

stanovení hladin léků je poměrně nákladné a provádí se jen na několika pracovištích v České republice. Ani tento test zcela neřeší problém, protože nás neinformuje o dlouhodobé adherenci, nýbrž jen o tom, zda nemocný užil lék v den odběru, případně předchozí den. Další možnou příčinou pseudorezistence je **nepřesné měření TK**, zejména při kalcifikaci tepenného řečiště horní končetiny, kdy naměříme falešně vysoký TK; tento stav se vyskytuje při těžké povšechné ateroskleróze, u těžce manuálně pracujících jedinců, u starších nemocných a některých osob s pokročilým chronickým onemocněním ledvin.

Za pseudorezistenci můžeme považovat také stav, kdy nemocný má i při výše uvedené léčbě opakovaně patologické hodnoty TK v ordinaci, ale normální TK mimo ordinaci, tedy **hypertenzi bílého pláště**. Proto při podezření na rezistentní hypertenzi je nutné provést měření mimo ordinaci, a to 24hodinové ambulantní monitorování, případně domácí měření TK podle definovaného schématu: 7 dní v týdnu předcházejícím kontrole u lékaře, 2x ráno před užitím léků a 2x odpoledne nebo večer.

Odhaduje se, že pseudorezistence se vyskytuje u 10–20 % nemocných s podezřením na rezistentní hypertenzi.

Kromě esenciální hypertenze se skutečná rezistence na léčbu může vyskytovat také u **sekundární hypertenze** (viz Tab. 1). Spánková apnoe, považovaná za jednu z příčin druhotné hypertenze, je velmi častá, a proto je žádoucí provádět vyšetření u většiny nemocných s rezistentní hypertenzí, kde její příčina není jasná. Odhalení primárního hyperaldosteronismu nemusí být vždy snadné, protože ne každý nemocný má typickou změnu iontogramu, tj. hypokalemii. Je třeba na něj myslet i u mladších pacientů a doplnit hormonální vyšetření. Rezistentní hypertenze se také poměrně často vyskytuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvinného parenchymu. Zde však nebývá odhalení příčiny problémem, protože většinou je onemocnění zjištěno pomocí základních laboratorních a morfologických vyšetření. Vyskytuje se také u renovaskulární hypertenze, kde k diagnóze přispěje zjištění vysoké hladiny reninu a vyšetření ledvinného řečiště, např. pomocí CT angiografie.

Rezistentní hypertenzi zjišťujeme poměrně často u nemocného s pokročilými orgánovými komplikacemi s diabetem mellitem. Také nemocní s generalizovanou aterosklerózou, typicky kuřáci, mají hypertenzi rezistentní na léčbu.

Existuje řada **léků nebo látek, které zvyšují TK**, případně snižují odpověď na antihypertenzní léčbu (viz Tab. 2), proto vyhodnocení veškeré další pacientovy chronické medikace je zásadní.

Léčebné postupy

Při léčbě nezapomínáme na **změny životního stylu**. Snažíme se především o redukci hmotnosti u obézních nemocných; při neúspěchu běžných opatření a předpokladu dobré spolupráce uvažujeme o spolupráci s obezitologem, aby zvážil speciální léčbu: ať už farmakologickou, zejména za použití GLP1 agonistů, nebo metody bariatrické chirurgie. Důležitá je implementace pravidelné fyzické aktivity. Ve spolupráci s nutričním terapeutem věnujeme pozornost snížení příjmu soli a případnému omezení příjmu alkoholu.

Co se týká **farmakologické léčby**, musíme racionalizovat veškerou léčbu, kterou nemocný užívá. Při léčbě hypertenze vycházíme ze

Tab. 2. *Látky potenciálně zvyšující krevní tlak*

Převažující mechanismus	Skupina látek	Mechanismus účinku	Navržená léčba
Zvýšení intravaskulárního objemu			Diuretika + další léčba
	Nesteroidní antirevmatika	sníží syntézu prostaglandinů E2 a I2, čímž zabraňují vazodilataci a exkreci sodíku, zejména piroxicam, ibuprofen, naproxen	BKK diuretika opatrně: mohou vyvolat nebo zhoršit renální insuficienci; nesteroidní antirevmatika mohou snížit antihypertenzní účinek blokátorů RAS a betablokátorů
	Pohlavní hormony	zvyšují sekreci angiotenzinu II a aldosteronu; prohypertenzní účinek estrogenů a progestinů přítomen jen premenopauzálně	blokátory RAS
	Kortikosteroidy	aktivují mineralokortikoidní receptory; účinek závislý na dávce	blokátory RAS, event. antagonist mineralokortikoidních receptorů
Sympatikomimetický účinek			
	Dekongestiva	stimulují alfa-1-adrenergní receptory fenylefrin, pseudoefedrin	většinou nevyžaduje speciální léčbu
	Kofein	zvyšuje uvolňování katecholaminů	většinou nevyžaduje speciální léčbu
	Kokain	zabraňuje odbourávání noradrenalinu	blokátory RAS, BKK pozor na izolované podávání betablokátoru – vede ke stimulaci alfa-adrenergních receptorů
	Psychostimulancia	zvyšují presynaptický obsah noradrenalinu v nervových zakončeních: metylfenidát, dextroamfetamin	blokátory RAS, BKK
	Antidepresiva	zvyšují hladinu noradrenalinu tricyklická antidepresiva, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (venlafaxin), inhibitory monoaminoxidázy	blokátory RAS, BKK
Přímá vazokonstrikce			
	Inhibitory kalcineurinu	sníží produkci oxidu dusnatého cyklosporin, v menší míře takrolimus	blokátory RAS, BKK u nemocných po transplantaci ledvin BKK
	Inhibitory VEGF*	sníží produkci oxidu dusnatého a stimulují receptory endotelinu 1 (např. bevacizumab)	blokátory RAS, BKK
Různý			
	Dietní doplňky	stimulují alfa-1-adrenergní receptory (efedra), navozují zvýšenou syntézu kortizolu (lékořice), snižují biologickou dostupnost antihypertenziv	většinou nevyžaduje speciální léčbu
	Erytropoetin	zvyšuje intravaskulární objem, viskozitu krve, aktivuje RAS, zvyšuje produkci endotelinu 1	běžná antihypertenzní léčba, zvážit kličková diuretika, ultrafiltraci
	Alkohol	stimuluje sympatický nervový systém, aktivuje RAS, zvyšuje objem cirkulujících tekutin	běžná antihypertenzní léčba

*Vascular endothelial growth factor

Tab. 3. *Terapeutické postupy u rezistentní hypertenze*

- Změny životního stylu
- Léčba
 - Základní trojkombinace: diuretikum, blokátor RAS, blokátor kalciových kanálů
 - Další léčba: spironolakton, betablokátor, doxazosin, amilorid
 - Potenciálně prospěšná léčba: gliflozin, GLP1 agonista, sacubitril/valsartan, blokátor endotelinových receptorů
 - Denervace renálního sympatiků?
- Postupy při jasně definované příčině
 - Léčba příčiny sekundární hypertenze
 - Komplexní léčba diabetických komplikací
 - Komplexní léčebné postupy u pokročilé aterosklerózy

základní léčby třemi antihypertenzivy a postupně přidáváme další léky (viz Tab. 3). Klademe důraz na podávání diuretika v maximální tolerované dávce, okultní expanze volumu je totiž častou příčinou pravé rezistentní hypertenze. Diuretika jsou důležitá zejména u starších osob, černochů afrického původu a nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Je-li glomerulární filtrace (GF) vyšší než 0,5 ml/s, je jasnou první volbou indapamid nebo chlortalidon, případně thiazidové diuretikum.

Při GF < 0,5 ml/s podáváme kličkové diuretikum furosemid. Protože se jedná o krátkodobě působící lék a v indikaci hypertenze chceme docílit delšího účinku, zvažujeme jeho podávání 2x denně, tj. ráno a v poledne. Nedávno přestalo platit tradované dogma, že diuretika thiazidového typu u nemocných s pokročilou ledvinovou nedostatečností jsou neúčinná. Studie CLICK zkoumala efekt chlortalidonu na TK u nemocných ve 4. stadiu chronického onemocnění ledvin (GF mezi 0,25 a 0,5 ml/s) se špatně kontrolovanou hypertenzí (3). Jednalo se o dvojité slepou studii kontrolovanou placebem, jejíž dvojité slepá fáze 12 týdnů. Dávka chlortalidonu byla postupně zvyšována v závislosti na hodnotě TK od 12,5 až do 50 mg denně; ostatní antihypertenziva užívaná před studií (ACE inhibitory, sartany, BKK a betablokátorů) byla ponechána. Systolický TK měřený pomocí 24hodinového monitorování významně poklesl, a to ze zhruba 141 mm Hg o 11 mm Hg oproti placebu. **Proto u všech nemocných s nízkou GF, tj. až do předdialyzačního stádia, je v současné době na místě zvažovat léčbu chlortalidonem, případně indapamidem;** většina těchto nemocných pak bude mít, stejně jako tomu bylo ve studii CLICK, kombinaci diuretika thiazidového typu a furosemidu.

Dávky ostatních dvou léků základní trojkombinace, tj. blokátoru RAS a blokátoru kalciových kanálů, řídíme podle snášenlivosti a laboratorních hodnot. Obecně sledujeme kromě reakce TK především ledvinné funkce, iontogram a další ukazatele.

Po vyčerpání možností základní trojkombinace přistoupíme k postupnému přidávání dalších léků. V úvahu přichází v první řadě **spironolakton**, jehož účinnost u rezistentní hypertenze byla ověřena ve studii PATHWAY-2 (4). Tento lék měl také dobré účinky ve studii TOPCAT (5), provedené u nemocných se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí, kde se obtížně léčitelná hypertenze vyskytuje často. V souladu s výsledky prvně jmenované studie by denní dávka spironolaktonu měla být 25–50 mg; při GF pod 0,75 ml/s a kalemie nad 4,5 mmol/l je třeba podávat lék opatrně a spíše v nižší dávce, protože riziko hyperkalemie je vyšší. Je možné užít také eplerenon; spíše teoretickou možností je použití nesteroidních antagonistů mineralokortikoidních receptorů, které mají nižší antihypertenzní účinnost. Alternativní léčbou je podávání amiloridu (u nás je k dispozici pouze magistraliter nebo ve formě fixní kombinace s chlortalidonem); amilorid ve vysoké dávce (10 mg) se ukázal být stejně účinný jako 25 mg spironolaktonu (6). Kromě diuretik přicházejí v úvahu také další léky, zejména pokud spironolakton není tolerován nebo kontraindikován: jsou to **bisoprolol** v dávce 5–10 mg a **doxazosin** od 4 do 8 mg za den. Oba tyto léky byly testovány v rámci výše uvedené studie PATHWAY-2 a jejich účinnost na snížení TK oproti placebo byla potvrzena. Pokles TK byl sice menší než při spironolaktonu, ale také výskyt nežádoucích účinků byl podstatně nižší.

Existují **další léky**, které mohou snížit TK u těžké hypertenze, ale jejich primární indikace není arteriální hypertenze nebo nejsou zatím běžné na trhu. Jejich použití je proto v dnešní době omezené, ale u některých z nich je možné je indikovat u nemocných, kteří mají příslušnou komorbiditu umožňující konkrétní lék podávat.

Glifloziny, původně používané jako antidiabetika, mají výrazné pozitivní účinky v léčbě srdečního selhání a v prevenci zhoršení ledvinných funkcí. Tyto efekty souvisí s tím, že blokáda SGLT2 receptorů vede kromě zvýšeného vylučování glukózy také k větší natriuréze, jež má za následek mj. pokles TK: ve velkých studiích byl zaznamenán pokles systolického TK po odečtení vlivu placebo od 5 do 8 mm Hg (7). Také GLP1 agonisté snižují TK, který je zprostředkován především poklesem aktivity sympatiku, a to jak na centrální úrovni v mozgovém kmeni, tak na periférii, kde k poklesu TK dochází v souhře sympatiku se zvýšením natriurézy a zlepšením inzulinové senzitivity (8).

Fixní kombinace sacubitrilu a valsartanu je určena pro léčbu chronického srdečního selhání, avšak tato kombinace je účinná také u hypertenze bez srdečního selhání: ve studii PARAMETER, kam byli zahrnuti starší nemocní se systolickou hypertenzí a pulzním TK větším než 60 mm Hg (9), došlo k poklesu 24hodinového systolického TK o 4,1 mm Hg oproti podávání 20 mg olmesartanu.

Do budoucna se rysují další možnosti: léčba blokátory endotelinových receptorů. Nedávno ukončená studie s novým preparátem z této skupiny apocritanem ukázala pokles systolického TK zhruba o 4 mm Hg oproti placebo (citace 10; šlo o 3. fázi klinického zkoušení); jednalo se o nemocné s rezistentní hypertenzí a zavedenou trojkombinační léčbou včetně diuretika. Ve fázi výzkumu je zilebesiran, který dlouhodobě – až na 6 měsíců – inhibuje syntézu jaterního angiotenzinogenu, a dále baxdrostat, inhibitor aldosteron syntázy.

Speciální problematiku představuje situace, kdy **rezistentní hypertenze je důsledkem sekundární hypertenze**; zde se snažíme léčebně ovlivnit v první řadě prvotní příčinu. Častou příčinou je syndrom **spánkové apnoe**, a proto nezapomínáme na vyšetření nemocného tímto směrem, a to i u osob, které nejsou výrazně obézní. Vyšetření lze provést s výhodou ambulantně, kdy nemocný stráví noc ve svém přirozeném prostředí. Léčba přetlakovým kyslíkem nemá vždy výrazný antihypertenzní účinek, ale v mnoha případech výrazně zlepšuje kvalitu života nemocného, protože omezí spavost nemocného v průběhu dne, a to může vést také k dalším úpravám životního stylu, zejména co se týká pohybu a diety.

Mezi typické nemocné s rezistentní hypertenzí patří **nemocní s rozvinutými diabetickými komplikacemi**. U některých nemocných je vlivem autonomní neuropatie zcela narušena regulace TK, a ten může v průběhu každého dne kolísat od hypotenze až po extrémně vysoké hodnoty (např. systolický TK nad 200 mm Hg); u takových nemocných v podstatě není možné nastavit léčbu, která by tento problém vyřešila. U ostatních diabetiků s rezistentní hypertenzí můžeme postupně navyšovat medikamentózní antihypertenzní léčbu uvedenou výše a musíme uvažovat o komplexní léčbě diabetických komplikací; zvažujeme zejména časné zařazení do pravidelného hemodialyzačního programu při výrazném nefrotickém syndromu.

U nemocných s **těžkou aterosklerózou**, především pokud ji mají také v periferním řečišti, se setkáváme s rezistentní hypertenzí, která často málo reaguje na léčbu. Přesto nemocní, kteří si navyknou užívat léčbu pravidelně, mohou přežívat dlouhou dobu a k lepší kontrole hypertenze může dojít až po delší době. I zde je na místě komplexní přístup k nemocnému: je důle-

Inzerce

žité zvážit možnosti intervenční léčby na postižených úsecích tepenného řečiště a v každém případě má nemocný mít agresivní hypolipidemickou léčbu s cílovou hodnotou LDL cholesterolu 1,4 mmol/l, případně nižší.

Již delší dobu se spekuluje o provádění **denervací renálního sympatiku** u rezistentní hypertenze. Výsledky většiny studií nejsou jednoznačné; je možné, že existují nemocní, kteří reagují na tuto proceduru výrazným poklesem, ale prediktory úspěšnosti nebyly zatím dostatečně prostudovány. Výbor České společnosti pro hypertenzi publikoval v říjnu 2023 na svých stránkách (www.hypertension.cz) stanovisko, kde stanovuje

podmínky nutné k tomu, aby bylo možno o výkonu uvažovat: je nutné ověřit, že nemocný má skutečnou rezistentní hypertenzi, je adherentní k léčbě, je mladší než 65 let a má glomerulární filtraci vyšší než 0,67 ml/s. Vhodnost pacienta k provedení renální denervace by měla být posouzena nezávisle na pracovišti provádějícím tento výkon, a to týmem odborníků v některém ze specializovaných hypertenzních center. Protože existuje řada farmakologických možností, jak snížit TK, nelze považovat provedení renální denervace, kde nejsou dobře známy dlouhodobé účinky a možné následky výkonu, za běžný postup u rezistentní hypertenze.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena výzkumným programem Karlovy univerzity „Cooperatio – Kardiiovaskulární vědy“. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Mancia G, Kreutz R, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2023.
2. Widimský J, Filipovský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a KV prevence*. 2022;2:1-25. Available from: www.hypertension.cz.
3. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2021;385:2507-19.
4. 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.
5. Tsujimoto T, Kajio H. Spironolactone use and improved outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e018827.
6. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;46:481-487.
7. Kario K, Ferdinand KC, Vongpatanasin W. Are SGLT2 inhibitors new hypertension drugs? *Circulation*. 2021;143:1750-1753.
8. Ribeiro-Silva JC, Tavares CAM, Girardi ACC. The blood pressure lowering effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A mini-review of the potential mechanisms. *Current Opinion in Pharmacology* Volume 69, April 2023;69:102355.
9. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension. The PARAMETER Study. *Hypertension*. 2017;69:411-42. trial
10. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400:1927-1937.