

VAŽNOST SISTEMSKOG PROBIRA U ALGORITMU DIJAGNOSTIKE REZISTENTNE HIPERTENZIJE

INGRID PRKAČIN, DIANA BALENOVIĆ¹, GORDANA CAVRIĆ, DUBRAVKA BARTOLEK² i TOMISLAV BULUM

Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, ¹Opća bolnica Sisak, Odjel za unutarnje bolesti, Sisak i ²Specijalna bolnica Sveta Katarina, Zabok, Hrvatska

Rezistentna hipertenzija (RH) je stanje visokog kardiovaskularnog rizika obilježeno nereguliranim vrijednostima krvnog tlaka i visokom prevalencijom komorbiditeta i oštećenja ciljnih organa. Rezistentnu hipertenziju se definira nemogućnošću postizanja vrijednosti krvnog tlaka (KT) koje su ispod ciljnih (<140/90 mm Hg) vrijednosti unatoč promjenama životnih navika i uzimanja diuretika i dvaju antihipertenzivnih lijekova koji pripadaju različitim skupinama u adekvatnim dozama. Prava prevalencija RH nije poznata. Temeljem studija može se zaključiti da je prisutna u 10-15 % pacijenata prethodno liječenih zbog hipertenzije. Prije postavljanja dijagnoze RH bitno je isključiti prividne [nepridržavanje liječenja, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenziju i hipertenziju bijele kute (*white-coat hypertension*)] i sekundarne uzroke. U isključivanju prividnih uzroka nezaobilazna je važnost ambulatornog nadziranja krvnog tlaka (*ambulatory blood pressure monitoring* - ABPM) što postaje nezaobilazni dio dijagnostičkog postupka obrade i praćenja pacijenata s RH. Upotrebom 24h ABPM bilježi se visoki udio bolesnika koji su *non-dipper*-i (omogućava razlikovanje od hipertenzije bijele kute, maskirne hipertenzije). Stoga je razumna preporuka o rutinskoj upotrebi ABPM u inicijalnoj evaluaciji bolesnika s RH kao i u praćenju terapijskih modifikacija u cilju postizanja vrijednosti krvnog tlaka ispod 140/90 mm Hg. Debljina, poremećaji sna, sindrom OSA, visoki unos soli u prehrani, ortostatska hipotenzija, autonomna disfunkcija, starija dob, dijabetička neuropatija i kronična bubrežna bolest (KBB) navode se kao čimbenici za *non-dipper*-e. Prije postavljanja dijagnoze hipertenzije rezistentne na medikamentnu terapiju bitno je provoditi standardizirani postupak probira na nekoliko razina, a radi isključenja potencijalnih sekundarnih uzroka i selektirati bolesnike koji će imati korist od daljnjih novih postupaka liječenja poput renalne denervacije. Znajući kolika je važnost standardiziranog postupka probira bolesnika s RH smatrali smo bitnim predočiti važnost ove multidisciplinarnе obrade.

Ključne riječi: rezistentna hipertenzija, algoritam obrade

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, prim., dr. med.
Klinička bolnica Merkur
Klinika za unutarnje bolesti
Zajčeva 19
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ingrid.prkacin@gmail.com

UVOD

Prema *definiciji* ESH i ESC društva iz lipnja 2013. godine, rezistentna hipertenzija (RH) je nemogućnost postizanja vrijednosti krvnog tlaka (KT) koje su ispod ciljnih (<140/90 mm Hg) vrijednosti unatoč promjenama životnih navika i uzimanju diuretika i dvaju antihipertenzivnih lijekova koji pripadaju različitim skupinama u adekvatnim dozama (nije neophodan antagonist mineralokortikoidnih receptora) (1). Prema američkim kriterijima refraktornim (rezistentnim) hipertoničarima možemo smatrati sve osobe koje u liječenju imaju najmanje četiri antihipertenzivna lijeka

neovisno o vrijednostima krvnog tlaka (2). Pojačana aktivacija simpatičkog nervnog sustava (SNS) identificirana je kao važan čimbenik razvoja i progresije hipertenzije (3,4). *Prevalencija* prave RH nije poznata, a prevalencija sekundarnih uzroka u bolesnika s RH je viša nego u općoj populaciji (5). Podaci o učestalosti RH u populaciji mogu se izvesti iz podataka opservacijskih i velikih kontroliranih kliničkih studija poput studije ALLHAT u kojoj je 27 % ispitanika nakon pet godina praćenja imalo RH (6). U studiji CONVINCENCE 18 % ispitanika liječeno je s tri i više lijekova (7). U studiji VALUE 15 % bolesnika primalo je tri i više lijekova, od toga je 61 % ispitanika imalo neregulirani

krvni tlak (8). Prema podacima iz navedenih studija u SAD-u i Europi prevalencija se kreće između 10 % i 30 % bolesnika s hipertenzijom (4,6-9). Usporedimo li učestalost RH u općoj medicini gdje prevalencija iznosi oko 5 %, i u ambulanti nefrologa u kojoj je (zbog selekcije bolesnika) zastupljenost RH do 50 %, jasno je koliko je teško procijeniti o kojem se broju bolesnika radi. Kada govorimo o *kliničkim osobitostima* bolesnika s RH, većina bolesnika su pretili, starije dobi, pušači, ne bave se fizičkom aktivnošću, češće su dijabetičari, imaju već pridruženi kardiovaskularni (većinom hipertrofija lijeve klijetke) i/ili cerebrovaskularni pobol, i/ili kroničnu bubrežnu bolest (9). Pretilost je preko više mehanizama povezana s porastom KT (poremećaj izlučivanja natrija, povećana simpatska aktivnost, RAAS i hiperinzulinemija) i s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja (OSA) koja se nalazi u 1/3 bolesnika s RH, a poveznica jest hiperkapnija i hipoksija koje povećavaju izlučivanje aldosterona (10). U *patogenezi* RH važna uloga pripada aldosteronu, koji dovodi do retencije natrija, vazokonstrukcije i mijenjanja žilne popustljivosti, te suprimiranja stvaranja dušičnog oksida (10,11). Temeljem studija u 2/3 bolesnika s RH utvrđena je niska razina renina u plazmi, a primarni hiperaldosteronizam (PH) utvrđen je u 20 % bolesnika s RH (10,11). Hipertenzivna bolest srca i bubrega uobičajeni je nalaz u bolesnika s RH (12). Prije postavljanja *dijagnoze* RH bitno je isključiti moguće *prividne* uzroke (nepridržavanje liječenja-nesustrajnost, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenziju starijih (rijetko se javlja, nastaje zbog nemogućnosti kompresije kalcificiranih arterija), pseudorezistenciju [tzv. sindrom bijele kute (*White Coat Hypertension* - WCH)] i pseudotoleranciju (neadekvatne kombinacije antihipertenzivne terapije, neadekvatna diuretska terapija koja dovodi do hipervolemije) i uzroke poput *sekundarne* hipertenzije, hipervolemije, interakcije s lijekovima, neadekvatni barorefleksni luk, genske varijacije (13).

Probir radi isključenja sekundarnih uzroka hipertenzije uključuje: primarni hiperaldosteronizam (PA), opstruktivnu apneju u snu (sindrom OSA: indeks apneja-hipopneja >15 događaja/h), renoparenhimni (RP) i renovaskularni uzrok (R), feokromocitom (F), hipertireozu, hiperparatireoidizam, koarktaciju aorte, Cushingov sindrom i hipertenziju induciranu lijekovima (na što se često zaboravlja: nesteroidni antireumatici stupaju u interakciju sa svim antihipertenzivnim lijekovima osim blokatorima kalcijevih kanala, uključuje i inhibitore ciklooksigenaze-2), acetilsalicilna kiselina i u manjoj mjeri paracetamol, simpatomimetici (dekongestivi, anorektici), kokain, kofein, amfetamini, ilegalne droge, oralni kontraceptivi, adrenalni steroidi, ciklosporin i takrolimus, eritropoetin, kolestiramin, antidepresivi) (14). Značajan broj bolesnika s RH ima neprepoznatu kroničnu bubrežnu bolest (15-18). U di-

jagnostičkom algoritmu uz biokemijske i endokrinološke nalaze nezaobilazna je važnost 24h ABPM s mogućnosti određivanja cirkadijskog ritma KT (normalni nalaz *dipper-a*), te potvrdom da se radi o WCH, maskirnoj hipertenziji ili RH (19).

Liječenje RH uz promjene stila života (fizička aktivnost, mršavljenje, nepušenje, neuzimanje alkohola, dijeta) uključuje kombinirano farmakološko liječenje koje podrazumijeva upotrebu tiazidskog diuretika. U bolesnika s KBB IV. stupnja (klirens kreatinina niži od 30 mL/min) preporuča se tiazid zamijeniti diuretikom Henleove petlje furosemidom ili torasemidom (duže djelovanje). Upotreba mineralokortikoidnog antagonista kao četvrtog lijeka u niskim dozama ima dodatno sniženje na KT, dovodeći (za 2 tjedna u dozi do 50 mg) do sniženja KT za 28 ± 3 kroz 13 ± 2 mm Hg (11). Dodavanje 4., 5. i 6. lijeka je strogo individualno, a tada treba razmotriti i mogućnost interventnog liječenja renalnom denervacijom (RDN) (1). Prije postavljanja dijagnoze RH bitno je selektirati bolesnike koji će imati korist od novih postupaka liječenja poput RDN. Znajući kolika je važnost standardiziranog postupka obrade bolesnika s RH smatrali smo bitnim predočiti na koji način provodimo probir ove skupine bolesnika u okviru ambulante za rezistentnu hipertenziju u KB Merkur.

BOLESNICI I METODE

Standardizirani probir bolesnika s RH u KB Merkur provodi se u 3 etape:

1. Na prvom pregledu osim detaljne anamneze (pušenje, kardiovaskularni rizik) i fizikalnog pregleda (indeks tjelesne mase - BMI, opseg struka i vrata) određuje se razina glukoze, kreatinina, elektrolita (K,Na,Ca), masnoće, plinska analiza krvi, analiza urina (albumin/kreatinin-normalna <3,5 mg/mmol), procijeni bubrežna funkcija MDRD i/ili CKD-EPI formulama, elektrokardiogram (EKG). Dogovori se 24-satno ambulantno praćenje krvnog tlaka (engl. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM Mobil-O-Graph, Hypertension Management Software for Windows, version 6.02.040*). Planira se UZV srca, abdomena i bubrega i pregled fundusa (radi procjene hipertenzivnih oštećenja).
2. Nakon uvida u biokemijske nalaze obrada se dopunjuje endokrinološkim parametrima (određivanje renina pri vaskularnom šumu u epigastriju, aldosterona pri hipokalijemiji i metaboličkoj alkaloziji, kortizola pri fizikalnom nalazu hirsutizma, hormona štitnjače, PTH kod povišene razine kalcija u krvi i urinu te nefrolitijaze). Odčita se nalaz ABPM, kako bi se objektiviziralo radi li se o RH ili prividnim

uzrocima, nakon čega se dio bolesnika isključuje iz daljnjeg postupka obrade. Kod onih s RH se individualno modificira farmakološka terapija dodavanjem 4., 5. i 6. antihipertenzivnog lijeka te ih se uključuje u Registar rezistentne hipertenzije (za sada se vodi samo u KB Merkur odobrenjem od Etičkog povjerenstva Bolnice 27. 9. 2012. god.). Bolesnik daje pismeni pristanak za uključivanje u Registar.

3. Za isključenje sekundarnih uzroka i probir bolesnika za renovaskularnu bolest koristi se doplerska ultrasonografija, MSCT renalnih arterija ili angiografija magnetskom rezonancijom. Kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću daje se prednost slikovnim metodama bez primjene jodnog kontrastnog sredstva. Zbog niske specifičnosti, abdominalni CT slikovni prikaz ne preporučuje se za detekciju nadbubrežnih adenoma u odsustvu biokemijske potvrde hormonski aktivnih tumora (hiperaldosteronizam, feokromocitom, Cushingov sindrom) (4). Angiografija bubrežne arterije je metoda potvrde u smislu dijagnostike i terapijskog odabira dilatacije i/ili postavljanja stenta u stenotičko područje, dok je UZV vrata i paratireoideja metoda koja se primjenjuje (uz hormonsku analizu) kod sumnje na adenom paratireoidnih žlijezda i bolesti štitnjače (hipertireoza, Hashimotov tireoiditis). Nakon svake etape bolesnika se naruči na ambulantni pregled i provodi evaluacija učinjenog te se dio bolesnika isključuje.

mg/lercanidipin 20 mg), beta blokator II./III. generacije (bisoprolol do 10 mg/ karvedilol do 50 mg/ nebivolol do 10 mg), moksonidin 0,6 mg, uz većinom dodatak spironolaktona u dozi 25-100 mg). U 20 % verificirano je EKG-om hipertenzijom remodelirano srce (HLK), a UZV-om srca u 80 % bolesnika (uključujući dijastoličku disfunkciju i/ili HLK). Koliko je bilo moguće utvrditi iz dostupne ranije medicinske dokumentacije (rađena u različitim ustanovama), trećina bolesnika bila je u nekom ranijem razdoblju pregledana pod dijagnozom hipertenzivne krize (danas se koristi termin hipertenzivna urgencija i hipertenzivna emergencija). Svima je preporučena redukcija soli (skrivena sol, dosoljavanje) kao i modifikacija ostalih štetnih životnih navika (pušenje, alkoholizam, nekretanje). Najčešći sekundarni uzroci RH bili su pretilost II. i III. stupnja (60 % bolesnika, 12 % BMI >40), KBB (40 % bolesnika s MDRD < 60 mL/min/1,73 m²), sindrom OSA (indeks apneja-hipopneja >15 događaja/h u 13 %), R u 4, PA u 5, primarni hiperparatireoidizam u 2 bolesnice. Tipičan profil ABPM u RH pokazao je cirkadijski ritam karakteristika *non dipper*-a u 80 % slučajeva (najjače izraženo u kombinaciji RH/pretilost/OSA/dijabetes) i 15 % ekstrema. Od ukupno 90 bolesnika 14 (15 %) je imalo kriterije za daljnji multidisciplinarni postupak koji je uključivao konzultaciju interventnog radiologa i svi su bili *non-dipper*-i.

RASPRAVA

REZULTATI

U prvoj etapi probira bolesnika bilo je 120 ispitanika s prosječnim vrijednostima KT 175 ± 23 / 100 ± 19 mm Hg. Najveći dio bolesnika upućen je od liječnika obiteljske medicine (45 %) i kardiologa (28 %). Metabolički sindrom bio je prisutan u većine bolesnika (80 %), a šećerna bolest tip 2 u 30 %. Procjena bubrežne funkcije učinjena je usporedbom formula MDRD i CKD-EPI nismo našli razlike u procjeni bubrežne funkcije između metoda. Nakon uvida u EKG učinjen je 24-satni ABPM. Prosječna vrijednost prvog (dijagnostičkog) ABPM sistoličko/dijastoličkog KT bila je 151 ± 27 i 96 ± 19 mm Hg. Nakon isključenja prividnih uzroka (najčešće se radilo o WCH - u 20 %) te isključenja onih koji nisu pristali na daljnje praćenje u obradi je ostalo 90 bolesnika s RH. Odnos muškarci : žene bio je 47 % M : 53 % F, srednja vrijednost dobi 61 ± 23 godina. Prosječno trajanje hipertenzije bilo je 11 godina (od 6 mjeseci do 30 godina). Svi su bolesnici liječeni s prosječno 4,5 antihipertenzivnih lijekova (po učestalosti: hidroklorotiazid 25 mg/fursemid 40 mg/torasemid 20 mg, ACEI (ramipril 10 mg/ trandolapril 4 mg/ perindopril 8 mg) ili ARB (losartan do 200 mg/ valsartan do 640 mg), antagonist kalcijevih kanala (amlodipin 10

Rezistentna hipertenzija kao dijagnoza još je uvijek nedovoljno prepoznat problem (5-9). Ne postoje konkretni epidemiološki podaci ni o incidenciji niti prevalenciji na globalnoj razini (14). Postavljanje dijagnoze je složeno i iziskuje brojne dijagnostičke postupke kako bi se pokrio čitav spektar bolesti koje mogu izazvati RH. Literaturni podatci ne daju odgovor na pitanje nakon koliko razdoblja primjene antihipertenzivne terapije bez uspješne kontrole tlaka pacijenta možemo proglasiti rezistentnim na terapiju (9). Velika terapijska stavka je i procjena suradljivosti pacijenta s propisanom terapijom koju je teško utvrditi te promjena životnih navika na koje je teško utjecati. U dijagnostičkom probiru nezaobilazno je kontinuirano 24-satno mjerenje tlaka (ABPM) kojim se verificira radi li se o WCH, entitetu koji se susreće u 10-20 % bolesnika s hipertenzijom (nije zanemarivo s ekonomskog stajališta budući da te bolesnike treba liječiti prije svega promjenom životnih navika, a dijagnoza se postavlja ako su vrijednosti KT izmjenjenog tlakomjerom >140/90 mmHg, a srednje vrijednosti ABPM < 125/80 mm Hg). Osim ove skupine lako se diferencira i podskupina osoba koje imaju normalne vrijednosti tlaka izmjenjenog u kliničkim uvjetima, dok nalaz ABPM ukazuje u prilog hipertenziji. Radi se o maskirnoj hipertenziji i takvi bo-

lesnici su pod višim kardiovaskularnim rizikom te ih treba dodatno obraditi (1). ABPM očitava srednje vrijednosti KT (ukupno, danju i noću), postotak vremena kada je KT iznad normale, varijabilnost (izražena kao standardna devijacija), prisutnost jutarnjeg porasta KT (koji je povezan s povećanim rizikom KV incidenata u ranim jutarnjim satima) i izgled krivulje KT. Izgled krivulje je izuzetno važan i bitan je u praćenju terapijskog učinka. Prema izgledu krivulje i noćnom padu KT bolesnici se mogu podijeliti u tri kategorije: *dipper* (normalan izgled, noćni pad za 10-20 %), *non-dipper* (izostaje noćni pad KT, češće uz sekundarne hipertenzije) te *extreme-dipper* (izraziti noćni pad AT > 20 %, povezan s većom učestalosti ishemičkog inzulta) (19). ABPM profil prikazanih bolesnika s RH većinom je *non-dipper* što upućuje na autonomnu disfunkciju, što je uobičajeni nalaz za bolesnike sa šećernom bolešću, a povezuje se s albuminurijom i kardiovaskularnim komplikacijama (19).

ZAKLJUČAK

U ovom smo radu usmjerili pozornost na važnost sistemskog probira bolesnika s RH, koji se obično godinama kontroliraju bez adekvatne obrade. Predložili smo postupak koji se može podijeliti u 3 etape, a nakon svake etape bolesnika se naruči na ambulantni pregled i provodi evaluacija učinjenog. Važno je u Hrvatskoj oformiti Registre bolesnika s RH, kako bi se pristupilo ujednačenom i sistematičnom probiru obrade i praćenja.

LITERATURA

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC 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). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S i sur. 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. *Hypertension* 2008; 51: 1403-19.
3. Kaplan NM, Sica DA. Resistant hypertension. U: Izzo JL, Sica DA, Black HR i sur. *Hypertension primer*, 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008, 248-350.
4. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54: 1195-1201.
5. Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concept. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 2-6.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
7. Balck HR, Elliot WJ, Grandits G i sur. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-82.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H i sur. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003; 16: 544-8.
9. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57.
10. Duprez DA. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 13-18.
11. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 19-24.
12. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063-70.
13. 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* 2007; 9: 7-12.
14. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: 683-92.
15. Prkačin I, Balenović D, Jurina A i sur. Učestalost rezistentne hipertenzije u hipertenzivnih nedijabetičkih kroničnih bubrenih bolesnika (I-IV stadij) je podcijenjena. *Acta Med Croatica* 2012; 66(supl 3): 229-33.
16. Hering D, Mahfoud F, Walton AS i sur. Renal Denervation in Moderate to Severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1250-7.
17. Prkačin I, Marković M, Cavrić G, Vidjak V. Successful treatment of resistant hypertension with renal denervation treatment in a patient with multiple morbidities including multivessel atherosclerotic disease, chronic kidney disease and glucose intolerance. *Neurol Croat* 2013; 62 (Suppl 2): 11-14.
18. Prkačin I, Mileta D, Cavrić G, Krtanjek S, Perkov S, Flegar-Meštrić Z. Significance of serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate reporting in patients with resistant hypertension. *Neurol Croat* 2013; 62 (suppl 2): 41-4.
19. Matteucci E, Giampietro O. Circadian Rhythm of Blood Pressure in Diabetes mellitus: Evidence, Mechanism and Implications. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8: 355-61.

S U M M A R Y

IMPORTANCE OF STANDARDIZED STEPWISE SCREENING IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION

I. PRKAČIN, D. BALENOVIC¹, G. CAVRIĆ, D. BARTOLEK² and T. BULUM

Merkur University Hospital, Zagreb University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Zagreb, ¹Sisak General Hospital, Department of Internal Medicine, Sisak and ²Sv. Katarina Special Hospital, Zabok, Croatia

Resistant hypertension (RH) is a condition that confers a high cardiovascular risk to the patient due to both persistent blood pressure elevation and the high prevalence of comorbidities and organ damage. Hypertension is defined as resistant (RH) to treatment when a therapeutic strategy that includes appropriate lifestyle measures plus a diuretic and two other antihypertensive drugs belonging to different classes at adequate doses fails to lower blood pressure (BP) values to <140 and 90 mm Hg, respectively. Prior to diagnosing a patient as having RH, it is important to document adherence and exclude white-coat hypertension, inaccurate measurement of BP, and secondary causes. Ambulatory BP monitoring (ABPM) has become an important tool in the diagnosis and follow-up of hypertensive patient, and it is even more important in the evaluation of those with resistant RH. Among patients with RH, it is very important to select patients with standardized stepwise screening: ABPM of resistant hypertensives has a circadian profile with a high proportion of nondipping. The possible reasons for the absence of dipping are sleep disturbance, obstructive sleep apnea, obesity, high salt intake in salt-sensitive subjects, orthostatic hypotension, autonomic dysfunction, chronic kidney disease, diabetic neuropathy, and old age. It seems reasonable to routinely use ABPM in the initial evaluation of all resistant hypertensive patients. In a significant number of these patients, ABPM will also be an essential tool in follow-up, especially regarding the possible effects of all therapeutic maneuvers that are devoted to bringing BP into the target ranges. The potential success of other therapeutic options such as renal denervation depends on the ability to select patients most likely to benefit.

Key words: resistant hypertension, stepwise screening protocol