

Ipertensione resistente

Resistant hypertension

Summary

Despite the heterogeneity of hypertension, blood pressure (BP) can be controlled with effective therapy in many patients. However, 5-40% of hypertensive patients show uncontrolled blood pressure despite the compliance to a three-drug regimen including a diuretic, the so-called "resistant" patients. In this paper we review the pharmacological approach to reduce the resistance to blood pressure lowering drugs allowing more patients to reach the optimal blood pressure values.

Iannella P, Cappelli P. Resistant hypertension. *Trends Med* 2010; 10(4):199-207.

©2010 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Paride Iannella¹, Paolo Cappelli²

1. Pharma Project Group srl, Saronno
2. Clinica Nefrologica, Ospedale Clinizzato "SS Annunziata", Chieti

Key words:
hypertension
resistant*
salt
compliance

Numerosi studi clinici controllati di ampie dimensioni hanno evidenziato che il 20-40% dei pazienti trattati non raggiunge i valori di pressione arteriosa (PA) ritenuti ottimali dalle Linee Guida e che tali percentuali dipendono sia dalle caratteristiche del campione (età, comorbidità, compliance, etc) che da altre variabili di più difficile individuazione¹⁻³. E' facile intuire come nella pratica clinica quotidiana, quando i controlli sul paziente sono minori di quelli esercitati nei trial di intervento, queste percentuali siano destinate a salire a livelli inaccettabili, compromettendo i benefici associati al mancato controllo pressorio. Nell'ambito dei pazienti che non raggiungono gli obiettivi desiderati vanno individuate due categorie: 1) quelli con ipertensione resistente (IR) vera (*true resistant hypertension*); 2) quelli con ipertensione non controllata, generalmente per cause associate alla compliance, talora a causa di dosaggi insufficienti dei farmaci scelti o ad un uso

non appropriato delle molecole disponibili⁴.

Si definisce ipertensione resistente il mancato raggiungimento di valori di pressione arteriosa <140/90 nella popolazione generale e <130/80 nei diabetici o nefropatici, qualora il paziente assuma correttamente almeno tre farmaci antipertensivi alla dose massima tollerata, di cui uno sia un diuretico^{5,6}. I pazienti non aderenti alla terapia prescritta, quelli con ipertensione da camice bianco (*white coat*) o trattati con meno di tre diversi farmaci sono definiti pseudo-resistenti o, più spesso, affetti da *ipertensione difficile*. Questi ultimi seguono un diverso approccio diagnostico e terapeutico rispetto ai primi, trattandosi quasi sempre di pazienti poco complianti verso la terapia prescritta o sottoposti a misure inadeguate^{7,8}.

Prevalenza

Non è facile stabilire la prevalenza di IR vera nella popolazione generale, perché la probabi-

✉ **Paride Iannella**
 Pharma Project Group srl
 Viale Rimembranze 43/A
 21047 Saronno -VA-

lità di includere in questo gruppo quelli poco compiacenti con la terapia o con *forme di pseudo-resistenza* è molto elevata⁴. Questa valutazione è più facile se i dati sono ricercati nelle sub-analisi di alcuni grandi trial di intervento, soprattutto se nel loro disegno si prevedeva almeno un braccio nel quale l'obiettivo pressorio fissato doveva esser raggiunto, se necessario, anche con l'uso di più antipertensivi oltre quello testato: un esempio classico è dato dallo studio ALLHAT, nel quale 33.357 ipertesi (≥ 55 anni) con almeno un fattore di rischio coronarico furono randomizzati al trattamento con clortalidone (CLT) 12.5-25 mg/die o lisinopril (LIS) 10-40 mg/die con possibilità di aggiungere un secondo ed un terzo farmaco fino a raggiungere l'end point prefissato (PA <140/90 mmHg)¹.

Nonostante il severo monitoraggio cui i pazienti erano sottoposti, a 4.9 anni di follow-up solo il 66% dei pazienti aveva raggiunto il target e quelli in monoterapia erano poco meno del 40%; inoltre, lo studio evidenziò che in circa il 30% erano stati necessari due farmaci per ottenere i valori prefissati, nel 17.6% almeno tre farmaci e nel 9% almeno 4 diversi farmaci¹. Quindi, in questo studio la quota di pazienti con ipertensione resistente (≥ 3 farmaci assunti) è risultata pari a circa il 17.6%. Questi tassi, per quanto apparentemente elevati considerato il setting e l'assenza di limitazioni al numero massimo di farmaci somministrabili, sono stati confermati da trial di intervento più recenti, nei quali il disegno dello studio prevedeva che i trattati ricevessero un regime di base costituito da almeno due antipertensivi di diversa classe, con eventuale aggiunta di un ter-

zo farmaco al mancato raggiungimento del target: un esempio tipico di questo disegno si ha nel trial ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) nel quale, utilizzando come terapia di base la combinazione amlodipina/benazepril (trattati) contro benazepril/idroclorotiazide (controlli), ma con possibilità di introdurre un terzo farmaco, pur di raggiungere il goal pressorio, sono stati raggiunti rispettivamente tassi di successo pari all'82% ed all'81%⁹ (figura 1). In questo studio quindi IR era presente nell'8% e nel 9% dei trattati.

Numerosi esperti di IR ritengono che la percentuale di ipertensione resistente vera possa variare dal 5-10% nei pazienti senza fattori o comorbilità predisponenti, al 30-40% in alcuni

sottogruppi di ipertesi con comorbilità favorevoli alla resistenza agli antipertensivi^{10,11}.

Gestione ottimale del paziente con IR

Le cause di resistenza al trattamento dell'ipertensione sono molteplici e spaziano dall'uso concomitante di taluni farmaci che riducono l'effetto antipertensivo, ad alterazioni metaboliche che favoriscono uno o più meccanismi ipertensivogeni (iperaldosteronismo primario, riduzione della diuresi, etc) (tabella 1). La definizione di ipertensione resistente non include le forme secondarie, che devono essere escluse in via preliminare su base clinica, anamnestica e laboratoristica.

Diagnosi

La diagnosi prevede sia un'accurata anamnesi che tenga con-

Figura 1. Pazienti in target pressorio (<140/80) in vari trial di intervento. Nei tre studi citati, circa il 30% dei trattati assumeva almeno tre diversi antipertensivi. I tassi di risposta si riferiscono all'intera popolazione trattata, indipendentemente dal numero di farmaci usati. (Dati da Jamerson 2007⁹, Cushman 2002¹, Dahlof 2002¹²).

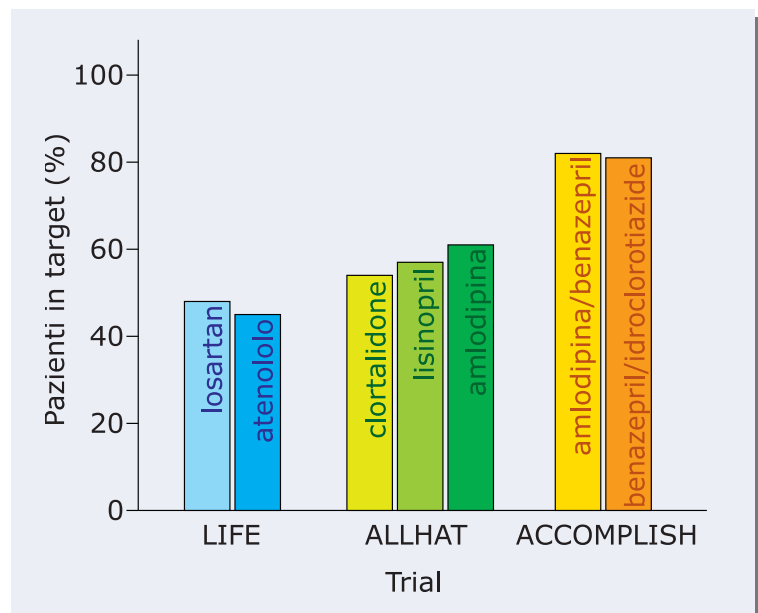


Tabella 1. Fattori di rischio per la comparsa di ipertensione resistente (*), pseudo-resistente (#) o secondaria (°).

Comorbidità	Iatrogeni	Altri
Iperaldosteronismo primario°	FANS, COXIB	Dieta ipersodica*
Malattie tiroide°	Simpaticomimetici (efedrina, etc)	Razza nera*
Feocromocitoma°	Cocaina, anfetamine°	Sovrappeso/obesità*
Diabete*	Alcolismo cronico*	Età avanzata*
Cushing°	Contraccettivi orali#°	Scarsa compliance#
Nefropatia parenchimale*	Ciclosporina, tacrolimus	Molecola inopportuna#
Apnea notturna	Anabolizzanti°	
Calcificazione vascolare°	Eritropoietina°	
Coartazione aorta°	Abuso liquirizia nera/Ginseng°	
Neoplasie cerebrali°		
Ridotta diuresi da nefropatia*		

to del regime dietetico adottato e di tutte le sostanze assunte, anche erboristiche, sia una misurazione possibilmente ripetuta, dei valori pressori in ambulatorio, se possibile a domicilio, o, meglio ancora, mediante monitoraggio ambulatoriale continuo per 24 ore della pressione arteriosa, per escludere casi di ipertensione *white coat*. Prima di procedere alla diagnostica di laboratorio, va accertata l'aderenza al trattamento antipertensivo, costituito da almeno tre diversi farmaci fra cui un diuretico, tutti al dosaggio massimo tollerato. Lo screening primario di laboratorio prevede: 1) valutazione di eventuale presenza di nefropatia (mediante esame delle urine con particolare riguardo alla ricerca e dosaggio di micro o macroalbuminuria) e della funzione renale (mediante dosaggio della creatininemia e valutazione del filtrato glomerulare stimato con le formule riconosciute internazionalmente); 2) dosaggio degli elettroliti sierici (sodiemia e potassiemia) e di uricemia, glicemia, colesterolemia totale ed HDL, trigliceridemia, emocromo; 3) dosaggio del-

l'escrezione urinaria di Na^+ nelle 24 ore per escludere una ritenzione idrosodica con aumento della volemia. Sotto il profilo strumentale oltre ad ECG, Rx Torace ed Ecocardiogramma, da considerare routinari in presenza di uno stato ipertensivo, può essere indicata una ecografia renale, per una prima valutazione di forma e dimensioni del parenchima. Le indagini di secondo livello saranno guidate dai risultati di questa prima batteria che, insieme all'esame obiettivo ed all'anamnesi, individua la stragrande maggioranza delle cause di IR o secondaria ad altre cause¹³.

Trattamento etiologico

Escluse le cause di scarsa aderenza al trattamento o di dosaggi sub-ottimali, la causa più frequente di mancato raggiungimento del goal risiede nell'uso di combinazioni improprie di antipertensivi¹⁴. La scelta di intensificare o modificare il regime terapeutico in essere in un paziente che assuma già 3 antipertensivi dovrebbe essere guidata dall'esame delle principali deviazioni fisiopatologiche sot-

tese alla sindrome, dall'esperienza del clinico, dalle comorbidità e dalle indicazioni di specifiche linee guida, se esistenti. Sulla base di questi principi, ed escluse le forme secondarie che non sono oggetto di questa rassegna, sono di seguito riportati i comportamenti terapeutici più appropriati in presenza di ipertensione resistente associata a cinque diverse condizioni cliniche, che complessivamente coprono la maggior parte dei casi di IR: 1) associata ad uso di FANS; 2) da dieta ipersodica; 3) obesità-associata; 4) nefropatia-associata; 5) diabete-associata.

Ipertensione associata a consumo cronico di FANS/COXIB

I FANS peggiorano sensibilmente il controllo pressorio, con incrementi medi della pressione arteriosa di circa 5 mm Hg, sia in conseguenza della ridotta efficacia di tutti gli antipertensivi *ad eccezione dei calcio antagonisti (CA)*, sia a causa dell'aumentata ritenzione di sodio conseguente alla riduzione del flusso renale (indotto dall'inibizione della cascata delle prostaglandine)^{15,16}.

Effetti clinici sostanzialmente simili sono stati osservati anche con l'uso degli inibitori selettivi della COX-2 (COXIB)^{17,18}.

Ove possibile i FANS andrebbero sostituiti o parzialmente integrati con paracetamolo. Nell'impossibilità di sostituire questa classe di antinfiammatori, l'associazione ottimale è costituita dalla combinazione calcio antagonista/diuretico al dosaggio massimo e, in caso di mancato raggiungimento del target ottimale, si dovrebbe procedere all'aggiunta di un inibitore del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS). Il paziente va inoltre sottoposto a rigida restrizione sodica⁶.

Iperensione da dieta ad alto contenuto di Na⁺

Nel 90% dei pazienti con ipertensione resistente si riscontra aumento della volemia e ciò lascia supporre una ridotta escrezione di acqua da aumentato *intake dietetico di Na⁺* o, in alternativa, a sodio-ritenzione da nefropatia¹⁹. Non necessariamente l'espansione del volume extracellulare si associa alla comparsa di edema e la sua assenza non deve escludere quindi questa condizione. Se si considera che l'apporto dietetico di Na⁺ previsto dalle linee guida dovrebbe essere <2.4 g/die (6 g di sale da cucina) nella popolazione generale, si comprende come sia facile superare questi valori nell'alimentazione dei paesi occidentalizzati, nei quali è facile riscontrare introiti di Na⁺ >10 g/die²⁰. In molti casi il paziente è inconsapevole di adottare una dieta ricca di sodio poiché associa il contenuto di sodio con la salagione manuale degli alimenti; in realtà la maggior parte degli alimenti conservati è già sottoposta a salagione nei processi di preparazione industriale²¹. Per

tale ragione, in un paziente che non presenti fattori favorevoli alla comparsa di IR ed assuma almeno tre antipertensivi, incluso un diuretico a dose piena, le linee guida prevedono di dosare l'escrezione urinaria di Na⁺ nelle 24 ore prima di procedere a manipolazioni del trattamento⁶. Nei pazienti sodio-sensibili potrebbe essere necessario ridurre l'apporto di Na⁺ a valori assai minori di 2.4 g/die^{22,23}. Nei pazienti con ridotta clearance della creatinina (<40 mL min) è necessario sostituire i tiazidici con un diuretico dell'ansa, somministrato a dosi e tempi opportuni (furosemide o bumetanide bid; torsemide uid) per evitare variazioni eccessive della sodemia/volemia nelle 24 ore.

Iperensione obesità-associata

L'obesità si associa spesso a forme di dislipidemia ed ipertensione resistenti al trattamento ed entrambe le condizioni si giovano ampiamente e rapidamente del calo ponderale^{24,25}. Benchè non tutti i meccanismi metabolici sottesi all'associazione obesità-ipertensione siano noti, non vi sono dubbi che il tessuto adiposo si comporti da organo endocrino e che l'iperinsulinemia e l'insulinoresistenza giochino un ruolo rilevante nell'alterare i meccanismi di controllo pressorio^{26,27}. Inoltre, in questi pazienti vi è un sostanziale incremento sia del tono simpatergico sia della sensibilità all'aldosterone, con deragliamento dell'asse Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAA)²⁸. La riduzione del peso corporeo di circa il 10-15% determina riduzioni relativamente importanti dei valori pressori (5-15 mm Hg per la PAS e 3-10 mm Hg per la PAD), *ma è di grande ausilio terapeutico perché aumenta notevolmente la sensibilità del paziente ai farmaci antipertensivi, in partico-*

lare quelli che interferiscono con il RAAS^{29,30}.

La terapia di base dovrebbe iniziare con un ACE-inibitore o un ARB più un diuretico a dosaggio appropriato^{31,32}. Nel caso si usi un diuretico con emivita breve è importante coprire efficacemente e senza intermittenza la natriuresi nell'arco delle 24 ore per evitare sodio-ritenzione riflessa ed incremento del RAAS³³. In alcuni studi condotti in pazienti con ipertensione resistente, lo *switch* dall'idroclorotiazide (HCTZ) (50 mg/die) al clortalidone (25 mg/die) ha determinato una riduzione addizionale dei valori sistolici di 8 mmHg³⁴. In questa categoria di pazienti, soprattutto se anziani in politerapia, risulta di grande utilità la terapia tripla (ACE-I o ARB+HCT+CA) a dose fissa recentemente approvata dalla FDA come prima linea nei pazienti con ipertensione resistente³⁵.

A questo trattamento può essere aggiunto, in assenza di risposta adeguata dopo dimagrimento ed aumento dell'attività fisica, o un inibitore specifico dell'aldosterone (spironolattone, eplerenone) o in alternativa un secondo CA di diversa categoria (non-dididropiridinico), per esempio diltiazem a lunga emivita^{36,37}. Nell'obeso, l'aggiunta di un inibitore dell'aldosterone alla precedente terapia si dimostra quasi sempre una scelta clinicamente valida e farmacologicamente fondata: l'aggiunta di spironolattone (12.5-25 mg/die) in obesi già trattati con 4 antipertensivi ha determinato riduzioni pressorie addizionali a 6 mesi di circa 25/12 mm Hg, consentendo in molti casi la sospensione o l'abolizione di precedenti antipertensivi³⁸.

Questi effetti sono indipendenti dalle concentrazioni plasma-

tiche o urinarie di aldosterone o dal rapporto plasmatico aldosterone/renina. Va tuttavia ricordato che misure farmacologiche così drastiche sono raramente necessarie nel paziente che perda peso in misura adeguata e che si sottoponga ad un programma di attività fisica; inoltre, qualunque risultato conseguito con il trattamento farmacologico deve essere considerato a rischio di fallimento futuro in un paziente che non modifichi il proprio stile di vita o perseveri nell'incremento ponderale⁶.

Ipertensione nel diabetico

Su una popolazione di 12.222 pazienti adulti con diagnosi di diabete mellito di tipo 2 inclusa nello studio SFIDA condotto dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD), il 74.4% presentava una PA >130/80³⁹. È interessante notare che, mentre nel diabete di tipo 1 l'ipertensione compare nel corso della malattia ed è un predittore di aumentato rischio di nefropatia nel medio-lungo periodo, nel diabete di tipo 2 l'ipertensione è presente nella stragrande maggioranza dei pazienti già alla diagnosi e, se non controllata, la combinazione ipertensione-diabete determina incrementi della mortalità cardiovascolare 7 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, a fronte di un incremento di *solo* 2-3 volte se il paziente è *solo diabetico* ma non iperteso, come dimostrato nello studio IPERDIA condotto in diabetici afferenti a 30 Centri italiani dell'ipertensione^{40,41}.

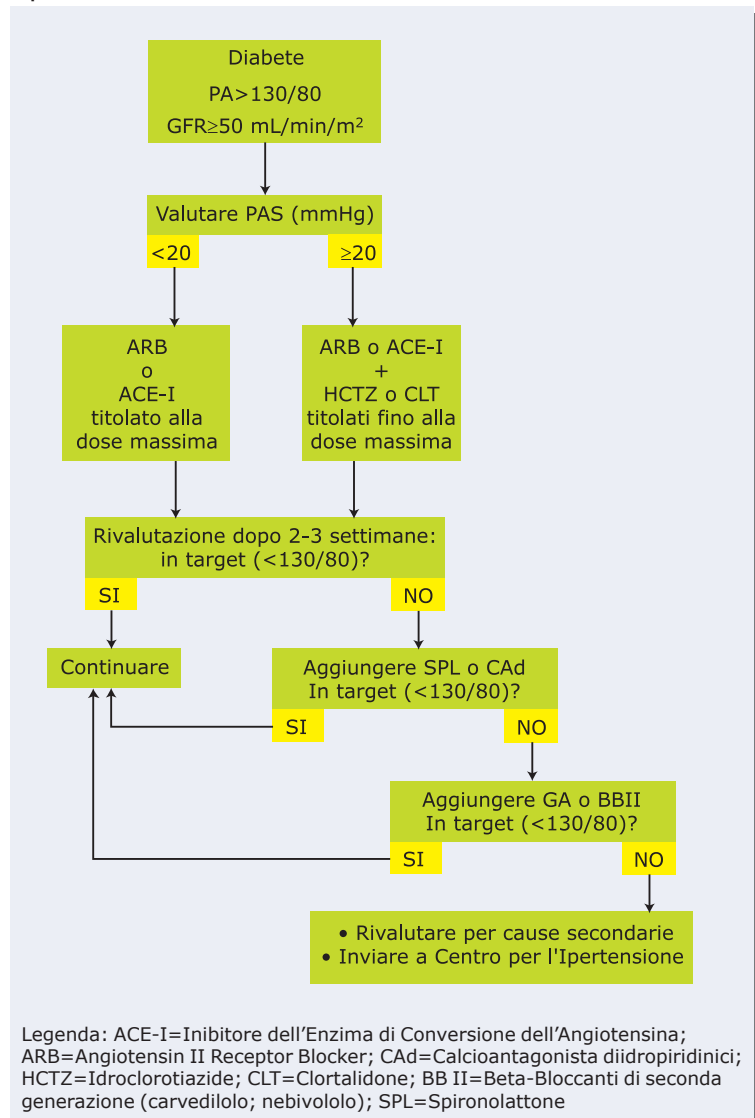
Le linee guida prevedono per i pazienti con diabete mellito valori pressori <130/80 mmHg ed ancora più bassi (<125/75) se presente albuminuria (>300 mg/die), in linea con quanto previsto per il paziente con insufficienza renale cronica

(IRC)^{42,43}. L'approccio antipertensivo deve quindi essere rapido, efficace e mantenuto nel tempo, con l'intento non solo di controllare i valori di pressione arteriosa e quindi ridurre gli eventi cardiovascolari, ma anche di ridurre la progressione del danno renale. Su questa base le linee guida ASH per i pazienti diabetici prevedono un approccio differenziato sulla base dei valori registrati al basale, ad intensità crescente e partendo dal

presupposto che la molecola selezionata non debba interferire con il profilo glucidico e lipidico (figura 2).

Per valori pressori ≥20 mm Hg sopra il target si suggerisce di iniziare direttamente con la terapia combinata contenente un farmaco che interferisca con il RAAS (ACE-I o ARB) più un tiazidico (preferibilmente clortalidone) o, in alternativa, un CA diidropiridinico. Nel caso in cui il differenziale fra pressione mi-

Figura 2. Algoritmo suggerito sulla base delle indicazioni dell'American Society of Hypertension (ASH) per il trattamento dell'ipertensione nel diabetico.



surata e valore desiderabile sia <20 mm Hg si suggerisce di iniziare con un ACE-I o un ARB e titolare fino alla dose massima. Nei pazienti più giovani, in buon compenso glicemico ($HbA_{1C} <7$), con stile di vita ed alimentazione adeguata, questa prima misura farmacologica può raggiungere l'obiettivo in un'elevata percentuale di trattati; ben diverso è invece il risultato ottenuto in popolazioni più anziane, nelle quali è stato dimostrato che sono necessari mediamente 2.9 diversi antipertensivi per raggiungere valori $<130/80$, fino ad arrivare ad una media di 3.5 diverse molecole se concomitante IRC in stadio ≥ 3 ⁶. Nei pazienti che dopo il secondo *step* non abbiano risposto all'aggiunta di un ulteriore antipertensivo, è utile prendere in considerazione l'aggiunta di un antialdosteronico ed eventualmente di un secondo CA di differente classe (non diidropiridinico) o di un BB di seconda generazione (carvedilolo, nebivololo). L'uso degli antialdosteronici, precedentemente descritti per il paziente obeso, poggia sull'osservazione che gli adipociti rilascia-

no sostanze in grado di incrementare i livelli di aldosterone, fermo restando uno stretto controllo dell'iperpotassiemia, da monitorare dopo le prime due settimane e successivamente con regolarità⁴⁴⁻⁴⁶.

Ipertensione nell'insufficienza renale cronica (IRC) non-dialitica

L'ipertensione è una delle cause primarie di progressione dell'IRC, oltre che una sua conseguenza: la prevalenza media di ipertensione è in questi pazienti pari a circa il 65% ed inversamente proporzionale al tasso di filtrazione glomerulare, fino ad interessare la totalità dei pazienti negli stadi terminali della malattia⁴⁷. Nonostante l'ipertensione concorra quindi a determinare sia l'elevato tasso di eventi cardiovascolari che la prognosi della malattia renale, la quota di pazienti in goal pressorio ($<130/80$ mm Hg) risulta paradossalmente bassa: nello studio TABLE condotto in 26 reparti italiani di Nefrologia, *solo il 12% presentava valori di PA in sintonia con le linee guida*⁴⁸. Non esistono studi specifici che abbiano va-

lutato quanta parte dei pazienti non in target sia da attribuire a resistenza al trattamento, ma numerose osservazioni stimano la presenza di resistenza agli antipertensivi nel 35-45% dei pazienti con IRC: in uno studio retrospettivo italiano su 275 pazienti trattati con un regime antipertensivo *goal-oriented*, si è registrata resistenza nel 41.8%⁴⁹. Dati così poco lusinghieri sono giustificati dalla constatazione che l'IRC è la condizione nella quale si concentrano molte delle cause di resistenza al trattamento antipertensivo, dall'espansione del volume extracellulare da ritenzione idrosalina ad esagerata attivazione dell'asse Renina-Angiotensina sistemico ed intrarenale, fino ad arrivare da esasperata sodio-sensibilità^{50,51}.

Sulla base di queste osservazioni e dei risultati di numerosi trial di intervento, gli inibitori del RAAS ed i diuretici costituiscono i cardini della terapia antipertensiva nel nefropatico, ferma restando la sodio-restrizione (escrezione urinaria $Na^+ <100$ mmol/die) e la correzione dei fattori di rischio ipertensivo

Tabella 2. Misure di controllo dell'ipertensione in pazienti con insufficienza renale cronica non-dialitica.

Terapia farmacologica	Terapia conservativa
ACE-I o ARB più diuretico (dell'ansa se GFR <40 mL/min/1.73 m ²) titolati sino alla dose massima.	Restrizione sodica: escrezione <100 mmol/die; generalmente introito <1 g/die di sale da cucina.
Adeguare dose diuretico al GFR: furosemide da 25 mg/die x GFR da 60 a 45 mL/min fino a 100 mg/die per GFR <15 mL/min.	Restrizione/abolizione farmaci o sostanze favorevoli la ritenzione idrosalina o il tono adrenergico.
In assenza di risposta adeguata aggiungere metolazone.	Riduzione peso corporeo se sovrappeso/obesità.
In assenza di risposta adeguata aggiungere antialdosteronico o calcio antagonista o betabloccante II ^a generazione su base individuale.	Compensazione glicemica se DM e/o delle condizioni associate all'IR (ipalbuminemia etc).

modificabili (FANS, fumo, alcolici, etc). Paradossalmente, proprio l'uso dei diuretici e l'aderenza ad un regime dietetico iposodico sono risultati obiettivi poco perseguiti in questi pazienti⁴⁸. In tabella 2 sono riportate le principali misure terapeutiche nel paziente con IRC non in dialisi e non diabetico ricavate sulla base delle linee guida americane e di quelle canadesi specifiche per questa classe di pazienti^{43,52}.

Dallo schema riportato si intuisce l'insistenza dell'intervento sulla ritenzione idrosalina, ritenuta il fattore cruciale nella patogenesi della resistenza in questi soggetti. Tale insistenza si evince sia dalla cura con cui la furosemide è dosata, in modo crescente per superare la resistenza causata dal ridotto numero di nefroni superstiti e per meglio saturare il trasportatore dei diuretici dell'ansa, sia dall'aggiunta di un secondo diuretico, il metolazone, che bloccando il riassorbimento di Na⁺ nei segmenti distali, compensa l'eventuale iper-riassorbimento del sodio in risposta alla riduzione della volemia. Questo trattamento, accompagnato dalle misure conservative e dietetiche, è in grado di controllare i valori pressori in una grande percentuale di pazienti.

In assenza di risposta dopo adeguata inibizione del RAS e della ritenzione idrosalina, si pone il problema di come implementare ulteriormente l'effetto ipertensivo se il target non è stato raggiunto.

In questi casi le linee guida indicano come prioritaria la ricerca

di eventuali meccanismi patologici addizionali, l'esclusione di cause secondarie occulte e la soggettiva esperienza del clinico con le altre classi di antipertensivi. L'impiego di un antialdosteronico si dimostra assai efficace in questa fase del piano terapeutico, con riduzioni ulteriori della PAD intorno a 10-15 mm Hg ed a 5-7 mm Hg per la PAS, ma il rischio di iperpotassemia è reale ed il paziente deve esserne informato, collaborando diligentemente per il dosaggio periodico di Na⁺ e K⁺.

Nei pazienti molto anziani e/o con ridotto controllo della muscolatura liscia vasale, l'uso dei CA diidropiridinici può risultare efficace ed il rischio di edema periferico è parzialmente compensato dal contemporaneo utilizzo in prima linea dell'inibitore del RAAS. Viceversa l'uso dei betabloccanti ad azione vasodilatante (carvedilolo e nebivololo) può essere utile nei pazienti con spiccato tono adrenergico⁵³. La scelta della molecola più adeguata deve essere quindi guidata da un riesame delle caratteristiche fisiopatologiche della resistenza nel singolo paziente piuttosto che da norme generali.

Conclusioni

La diagnosi di *True Resistant Hypertension*, intesa come mancato raggiungimento del target pressorio dopo uso di almeno tre diversi antipertensivi, di cui uno sia un diuretico, si basa su dati empirici, cioè sul numero di farmaci prescritti e sui i valori pressori raggiunti. E' evidente che tale definizione lascia ampi

margini di errore, poiché la prescrizione può non essere adeguata per tipo di farmaco e dosaggio, perché il paziente non aderisce alla prescrizione stessa o perché la misurazione ambulatoriale è fallace. Qualora si escludano tali circostanze e le eventuali cause secondarie sono rimosse, il numero di pazienti con IR si riduce sensibilmente, pur rimanendo elevato in particolari contesti clinici. In questi casi l'inerzia clinica, con persistenza di valori sub-ottimali, rende il paziente più vulnerabile sia agli eventi cardiovascolari sia al danno renale.

Poiché l'IR si associa soprattutto a patologie già gravate da elevata morbilità e mortalità cardiovascolare, quali il diabete e l'IRC, non controllare completamente i valori pressori comporta un rischio moltiplicativo piuttosto che addizionale. I pazienti con IR sono quelli che meglio di altri possono giovare delle terapie combinate a dose fissa recentemente introdotte poiché riducono il numero di compresse, evitano il sottodosaggio, e semplificano gli schemi posologici. L'associazione ARB o ACE-I+diuretico+CA appare particolarmente versatile ed è utilizzabile con bassi rischi nella maggior parte dei pazienti con IR e, se accompagnata dalle misure di supporto dietetiche e di stile di vita, si dimostra risolutiva in una buona percentuale di pazienti originariamente resistenti. In casi specifici si può far ricorso ad altre classi di farmaci sulla base del meccanismo fisiopatologico prevalente in quel determinato soggetto. **TiM**

Bibliografia

1. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diver-

se North American settings: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*

2002; 4:393-404.

2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events

- with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
3. **Padwal R, Campbell NR, Feldman RD, et al.** The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part I - Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2009; 25:279-286.
 4. **Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, et al.** True resistant hypertension: Is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens* 2005; 18:1534-1540.
 5. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
 6. **Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al; American Heart Association Professional Education Committee.** Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117:e510-e526.
 7. **Acelajado MC, Calhoun DA, Oparil S.** Reduction of blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:2959-7291.
 8. **Tobe SW, Lewanczuk R.** Resistant hypertension. *Can J Cardiol* 2009; 25:315-317.
 9. **Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, et al; ACCOMPLISH Investigators.** Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007; 16:80-86.
 10. **Epstein M.** Resistant hypertension: Prevalence and evolving concepts. *J Clin Hypertens* 2007;9:2-6.
 11. **Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al.** Results of the Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial by geographical region. *J Hypertens* 2005; 23:1099-106.
 12. **Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol *Lancet* 2002; 359:995-1003.
 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. **Garg JP, Elliott WJ, Folker A, et al.** Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts *Am J Hypertens* 2005; 18:619-626.
 15. **Pavlicević I, Kuzmanija M, Rumboldt M, et al.** Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol* 2008; 15:e372-e382.
 16. **Polónia J.** Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology* 1997; 88 (Suppl 3):47-51.
 17. **Whelton A, Fort JG, Puma JA, et al; SUCCESS VI Study Group.** Cyclooxygenase-2—specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8:85-95. Erratum in: *Am J Ther* 2001;8:220.
 18. **Wolfe F, Zhao S, Pettitt D.** Blood pressure destabilization and edema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care. *J Rheumatol* 2004; 31:1143-1151.
 19. **Graves JW, Bloomfield RL, Buckalew Jr VM.** Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy *Am J Med Sci* 1989; 298:361-365.
 20. **Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, et al.** Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18:805-812.
 21. **Sarafidis PA, Bakris GL.** State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension *J Clin Hypertens* 2008; 10:130-139.
 22. **Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.** 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* 2007; 25:1105-1187.
 23. **Trewet CL, Ernst ME.** Resistant hypertension: identifying causes and optimizing treatment regimens. *South Med J* 2008; 101:166-173.
 24. **Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al.** Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled *Am J Hypertens* 2004; 17:904-910.
 25. **Morris MJ.** Cardiovascular and metabolic effects of obesity *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35:416-419.
 26. **Segura J, Ruilope LM.** Obesity, essential hypertension and renin-angiotensin system. *Public Health Nutr* 2007; 10 (10A):1151-1155.
 27. **Addison S, Stas S, Hayden MR.** Insulin resistance and blood pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2008; 10:319-25.
 28. **Duprez DA.** Aldosterone and the vasculature: Mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9:13-18.
 29. **Aucott L, Poobalan A, Smith WC, et al.** Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension* 2005; 45:1035-1041.
 30. **Davis BR, Blafox MD, Oberman A, et al.** Reduction in long-term antihypertensive medication requirements. Effects of weight reduction by dietary intervention in overweight persons with mild hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153:1773-1782.
 31. **Pischon T, Sharma AM.** Optimizing blood pressure control in the

- obese patient. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4:358-362.
32. **Wenzel UO, Krebs C.** Management of arterial hypertension in obese patients. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9:491-497.
 33. **Moser M, Setaro JF.** Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355:385-392.
 34. **Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, et al.** Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? *J Clin Hypertens* 2005; 7:354-356.
 35. **Medical News Today.** FDA approves first combination therapy for initial use in patients with moderate to severe hypertension. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/89340.php> 2007. Accessed August 15, 2008.
 36. **Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, et al.** Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension *Chest* 2007; 131:453-459.
 37. **Saseen JJ, Carter BL, Brown TE, et al.** Comparison of nifedipine alone and with diltiazem or verapamil in hypertension *Hypertension* 1996; 28:109-114.
 38. **Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA.** Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension *Am J Hypertens* 2003;16:925-930.
 39. **Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, et al.** SFIDA Study Group—Italian Association of Diabetologists (AMD). Cardiovascular risk factors and metabolic control in type 2 diabetic subjects attending outpatient clinics in Italy: the SFIDA (survey of risk factors in Italian diabetic subjects by AMD) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15:204-211.
 40. **Lonati C, Morganti A, Comarella L, et al; IPERDIA Study Group.** Prevalence of type 2 diabetes among patients with hypertension under the care of 30 Italian clinics of hypertension: results of the (I)per(tensione and (dia)beta study. *J Hypertens* 2008; 26:1801-1808.
 41. **KDOQI.** KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (2 Suppl 2):S12-S154.
 42. **Bakris GL, Sowers JR; American Society of Hypertension Writing Group.** ASH position paper: treatment of hypertension in patients with diabetes—an update. *J Clin Hypertens* 2008; 10:707-713.
 43. **Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI).** K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5 Suppl 1):S1-S290.
 44. **Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al.** Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension* 2010; 55:1137-1142.
 45. **de Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R.** Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 55:147-152.
 46. **Calhoun DA.** Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9:19-24.
 47. **Buckalew VM Jr, Berg L, Wang SR, et al.** Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811-821.
 48. **De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al.** TArget Blood pressure LEvels in chronic kidney disease (TABLE in CKD) study Group. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease . reality and opportunity for intervention. *Kidney Int* 2006; 69: 538-545.
 49. **De Nicola L, Minutolo R, Borrelli S, et al.** Hypertension control in non-dialysis CKD: translating guidelines recommendations to daily practice. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:307A.
 50. **Campese VM, Mitra N, Sandee D.** Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? *Kidney Int* 2006; 69:967-973.
 51. **Burnier M.** Hypertension and the kidney: new avenues for an improved management of hypertension in renal diseases: introduction. *Semin Nephrol* 2007; 27:509-510.
 52. **Ruzicka M, Burns KD, Culleton B, et al; Canadian Hypertension Education Program.** Treatment of hypertension in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2007; 23:595-601.
 53. **Kasama S, Toyama T, Hatori T, et al.** Evaluation of cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy on the treatment containing carvedilol. *Eur Heart J* 2007; 28:989-995.

