

L'IPERTENSIONE RESISTENTE AL TRATTAMENTO: COME RICONOSCERLA E TRATTARLA

M. Volpe^o, F. Palano**

***Cattedra ed Unità Operativa Complessa di Cardiologia
II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Roma "La Sapienza"
e Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma.**

^oIRCCS Polo Molisano Neuromed, Pozzilli (IS).

Definizioni e dimensione del problema

L'ipertensione "resistente" rappresenta un problema piuttosto comune nella pratica clinica. Secondo le più recenti linee guida sulla gestione dell'ipertensione arteriosa, rientrano nella definizione di ipertensione resistente tutte le situazioni in cui non vengano raggiunti i valori pressori target nonostante un intervento terapeutico che includa modifiche dello stile di vita e l'assunzione, a dosi adeguate, di almeno 3 farmaci antipertensivi, includendo un diuretico ¹. Questa definizione molto rigida di ipertensione resistente, che include il raggiungimento di obiettivi pressori molto ambiziosi specialmente nei pazienti diabetici e ad alto rischio, confligge con il concetto clinico di "resistenza", che con molto maggiore senso pratico il medico identifica con una difficoltà spesso apparentemente insormontabile di raggiungere un soddisfacente controllo pressorio in alcuni pazienti. In realtà, in questa chiave di lettura i pazienti davvero "resistenti" sono un'assoluta minoranza.

Ad oggi non sono disponibili dati affidabili riguardanti la prevalenza dell'ipertensione resistente nell'ambito della popolazione ipertesa, e quanto disponibile si riferisce per lo più a dati di controllo dei valori pressori nella popolazione ipertesa generale. Dati dello studio NHANES indicano che, nell'ambito dei soggetti ipertesi trattati, solo il 51% degli uomini e il 37% delle donne ottiene valori ottimali di pressione arteriosa, nonostante nel tempo si sia registrato un aumento sia del livello di consapevolezza che della percentuale dei pazienti trattati ². Questi dati peraltro non sono indicativi di reale resistenza al trattamento e potrebbero riflettere inadeguato trattamento, incompleta diagnosi, scarsa aderenza del paziente ed altre cause. Inoltre, la presenza di diabete mellito riduce drammaticamente il livello di controllo pressorio a circa il 25% dei soggetti. Nello studio di Framingham solo il 48% dei pazienti arruolati ha raggiunto valori di pressione arteriosa inferiori a 140/90 mmHg, con percentuali

ancora inferiori (meno del 40%) nei pazienti con età > 75 anni. Nei paesi europei la percentuale di pazienti ipertesi che raggiunge valori pressori < 140/90 mmHg non raggiunge il 10%³. In particolare, un'analisi di alcuni studi clinici condotti sul territorio italiano mostra come meno della metà dei soggetti trattati (46%) raggiunga i livelli target di pressione diastolica, e che solo il 17% raggiunga valori ottimali di pressione arteriosa sia sistolica che diastolica⁴. I dati di alcuni recenti trial di intervento mostrano che la quota di soggetti che richiedono 3 o più farmaci antipertensivi per il controllo della pressione arteriosa, arriva fino al 30%, con una prevalenza di ipertensione resistente in media del 15-18%⁵⁻⁷ e nella maggior parte dei trial internazionali, nonostante il tradizionale controllo intensivo e gli schemi di associazione e titolazione terapeutica, soltanto in una percentuale ridotta di studi si è raggiunto un controllo della pressione sistolica e, nei pazienti diabetici, il controllo medio dei valori sistolici entro i parametri raccomandati (< 130 mmHg) non è stato raggiunto in nessun caso.

La resistenza alla terapia antipertensiva è nella maggior parte dei casi un fenomeno a genesi multifattoriale ed alcune caratteristiche sono risultate fortemente associate ad una condizione di ipertensione più difficile da trattare o "resistente"; tra queste annoveriamo l'età avanzata, la presenza di diabete o di patologia renale cronica, l'aterosclerosi, il tabagismo, l'obesità, il sesso femminile, la sodio-sensibilità e la razza nera. Nei pazienti con ipertensione resistente è più frequente il riscontro di danno d'organo come l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'ispessimento parietale a livello vascolare, la nefroangiosclerosi e il danno retinico⁸. Alcune di queste alterazioni, soprattutto quelle legate al danno vascolare, riducono ulteriormente la risposta alla terapia antipertensiva, instaurando così un circolo vizioso che promuove un progressivo coinvolgimento multiorgano. La prognosi dei pazienti con ipertensione resistente è pertanto sensibilmente peggiore di quella dei pazienti con ipertensione ben controllata. In uno degli studi che hanno valutato la relazione tra ipertensione resistente e incidenza di eventi cardiovascolari, sono stati esaminati 616 pazienti ipertesi trattati, suddivisi in 4 gruppi: pazienti rispondenti alla terapia, pazienti con ipertensione mascherata (valori pressori clinici normali e valori domiciliari elevati), pazienti con ipertensione resistente falsa (valori pressori clinici elevati ma normali alla valutazione con monitoraggio delle 24 ore), pazienti con ipertensione resistente vera (valori pressori elevati sia clinici che al monitoraggio delle 24 ore). Durante un follow-up medio di circa 5 anni, il tasso di eventi risultava significativamente maggiore nel gruppo con ipertensione resistente vera, rispetto a tutti gli altri gruppi. Inoltre, il gruppo con ipertensione mascherata, che costituisce l'equivalente di un'ipertensione mal controllata, mostrava un tasso di eventi maggiore del gruppo con ipertensione resistente falsa⁹.

Alla luce della riconosciuta importanza del controllo pressorio nelle moderne strategie di prevenzione degli eventi cardiovascolari, la resistenza al trattamento antipertensivo costituisce quindi un problema importante, spesso sottovalutato, sul quale è importante richiamare un'attenzione molto maggiore sia da parte del medico che, più in generale, nell'inquadramento del trattamento antipertensivo.

Pseudoresistenza e ipertensione resistente vera

Un primo passaggio fondamentale nella valutazione dei pazienti ipertesi con pressione arteriosa non controllata nonostante una terapia farmacologica, consiste nello stabilire se ci si trova realmente di fronte ad una condizione di “ipertensione resistente” o ad un condizione di “pseudoresistenza” alla terapia. Questa valutazione è infatti necessaria per impostare una corretta strategia terapeutica.

La definizione di ipertensione pseudoresistente comprende alcune situazioni che hanno in comune il mancato raggiungimento del controllo pressorio per cause attribuibili in parte al paziente e in parte al medico. Rientrano in queste condizioni la mancata aderenza alla terapia prescritta dal medico, l'effetto camice bianco (ipertensione resistente da camice bianco), fattori sociologici che possono spiegare uno scarso accesso alle strutture sanitarie, la misurazione inaccurata della pressione arteriosa clinica, l'inerzia clinica, la scelta inappropriata dei farmaci antipertensivi. La mancanza di aderenza alla terapia costituisce probabilmente il problema principale in questo contesto. Di fatto circa il 50% dei pazienti ipertesi, cui venga prescritta una terapia farmacologica, dimostra insufficiente aderenza alla terapia^{10,11}. I motivi della non aderenza alla terapia sono molteplici; tra essi a nostro avviso, ha un ruolo determinante l'insufficiente coinvolgimento del paziente da parte del medico nella decisione e nell'impegno di osservare una terapia, e soprattutto la scarsa consapevolezza del paziente riguardo alla storia naturale e alle conseguenze spesso devastanti dell'ipertensione arteriosa. Il decorso asintomatico della malattia ipertensiva, comporta da parte del paziente scarsa convinzione riguardo i benefici a lungo termine della terapia, e di conseguenza scarsa collaborazione. Inoltre, somministrazioni multiple giornaliere ed eventuali effetti collaterali dei farmaci contribuiscono a ridurre notevolmente il grado di aderenza. Un minor numero di somministrazioni giornaliere migliora decisamente la compliance alla terapia e quindi il livello di controllo pressorio¹². Purtroppo, stabilire la reale presenza di una mancata compliance del paziente è spesso un'operazione non semplice, in quanto nessuno degli attuali metodi di monitoraggio dell'aderenza (automisurazione, conto delle pillole, monitoraggio elettronico) è in grado di fornire dati sufficientemente accurati. D'altra parte, anche di fronte al riscontro di elevati valori pressori clinici, è relativamente infrequente che il medico decida di operare cambiamenti alla terapia. È stato dimostrato che in proporzioni che raggiungono persino il 50% dei casi di ipertensione mal controllata, la terapia non viene modificata nonostante ripetute visite ambulatoriali¹³⁻¹⁵. Questo comportamento viene comunemente definito “inerzia clinica”, ovvero la mancata intensificazione del trattamento farmacologico nonostante il riscontro di valori pressori non ottimali al controllo ambulatoriale. Dati derivanti dallo studio NHANES mostrano che il 96% dei pazienti con ipertensione non controllata ha effettuato almeno una visita specialistica nei 12 mesi precedenti¹⁶. Spesso, alla base di questa condotta attendista, vi sono poco comprensibili timori del medico circa la reazione del paziente al cambiamento della terapia ed il profilo di rischio cardiovascolare del paziente, spesso sotto-stimato. Questi comportamenti riflettono in parte una insufficiente conoscenza delle linee guida e delle raccomandazioni di pratica clinica.

Altre situazioni che delineano una condizione di pseudo resistenza, inclu-

dono un'inappropriata scelta dei farmaci antipertensivi, il loro sottodosaggio e l'inadeguata somministrazione degli stessi nell'arco delle 24 ore. Uno studio recente ha valutato l'impatto della tempistica di somministrazione dei farmaci antipertensivi in 700 pazienti con ipertensione resistente¹⁷. Tramite l'uso di un monitoraggio pressorio delle 48 ore si è osservato come i pazienti che assumevano almeno uno dei farmaci antipertensivi prima di coricarsi, avessero una significativa riduzione della pressione arteriosa media diurna sia sistolica che diastolica.

Un altro aspetto da valutare è l'interferenza con la terapia di farmaci non antipertensivi assunti dal paziente per altri motivi o di sostanze esogene, aspetto che andrebbe sempre indagato nell'anamnesi dei pazienti con ipertensione mal controllata. Tra questi farmaci, gli antinfiammatori non steroidei sono quelli più frequentemente causa di ipertensione non controllata a motivo dell'inibizione a livello renale del rilascio di prostaglandine ad azione vasodilatatoria (E2 e I2) con conseguente ritenzione di liquidi e sodio. Inoltre, sono stati osservati effetti simili anche per gli antinfiammatori COX-2 selettivi. Si stima che questi farmaci siano in grado di incrementare la pressione arteriosa in media di 5 mmHg¹⁸. Altri farmaci e sostanze che possono interferire significativamente con la terapia antipertensiva includono i contraccettivi orali, i corticosteroidi, l'eritropoietina, gli agenti simpaticomimetici, gli ormoni tiroidei, i vasocostrittori, le sostanze stupefacenti, alcuni antidepressivi, la ciclosporina, l'alcol e la liquirizia.

Un'altra condizione che può spesso falsamente condurre ad una diagnosi erronea d'ipertensione resistente, è l'ipertensione sistolica isolata, legata ad insufficienza valvolare aortica. Questa situazione può indurre comportamenti terapeutici inappropriati.

Tra i fattori responsabili dell'ipertensione pseudoresistente bisogna infine considerare l'effetto camice bianco, ovvero pazienti ipertesi trattati che mostrano elevati valori pressori durante la visita ambulatoriale e normali valori pressori domiciliari. L'ipertensione resistente da camice bianco è di frequente riscontro nell'ambito della popolazione ipertesa, con una prevalenza stimata intorno al 20-30%¹⁹. Dal punto di vista prognostico, questa condizione presenta un rischio di eventi cardiovascolari inferiore a quello dei pazienti che presentano un profilo pressorio inquadabile in una ipertensione mascherata o ipertensione resistente vera. Tuttavia l'"ipertensione da camice bianco" conferisce un profilo di rischio mediamente più elevato di quello dei pazienti con ipertensione ben controllata (valori normali sia clinici che domiciliari)⁹.

Considerando nel loro insieme l'enorme impatto epidemiologico di questi aspetti, appare ragionevole concludere che la prevalenza di ipertensione resistente vera nella popolazione ipertesa trattata sia di gran lunga inferiore a quanto comunemente riportato, e probabilmente ancora oggi non è possibile definire una reale stima. In quest'ottica, una valutazione approfondita dal punto di vista anamnestico e clinico, e successivamente strumentale, assume un rilievo assoluto nel processo diagnostico appropriato che consente di identificare una vera resistenza alla terapia antipertensiva.

Valutazione diagnostica dell'ipertensione resistente alla terapia

Sulla sola base dei dati clinici e strumentali, Muxfeldt e colleghi hanno proposto un sistema a punteggio in grado di predire con alta specificità (92%)

ed elevato valore predittivo positivo (90%), la presenza di ipertensione resistente vera quando questo punteggio risulta > 4 ²⁰ (Fig. 1). In questo studio, il 37% dei pazienti con ipertensione resistente al rilievo clinico aveva mostrato un profilo pressorio normale al monitoraggio pressorio delle 24 ore (ABPM) (ipertensione resistente da camice bianco). In quest'ottica, l'ABPM potrebbe trovare in questo contesto una delle sue principali applicazioni cliniche. Esso permette di ottenere multiple misurazioni della pressione arteriosa nell'arco della giornata, non influenzate da situazioni "stressanti" come la visita ambulatoriale. In altri termini consente di avere una visione più realistica del "cari-

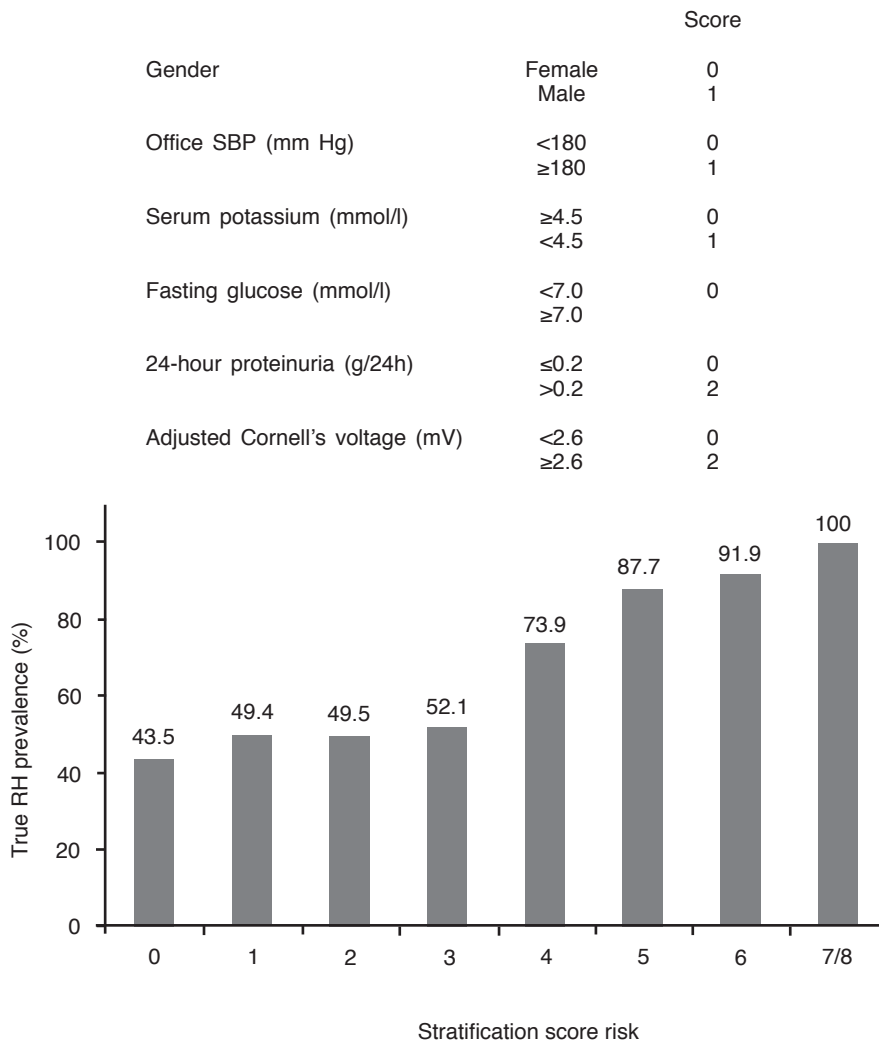


Fig. 1. Da: Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira A, Salles GF. True Resistant Hypertension: Is it possible to be recognized in the Office? Am J Hypertens 2005; 18:1534-40

co pressorio” a cui il paziente è sottoposto nell’arco delle 24 ore. Un altro studio, che ha arruolato 611 pazienti con ipertensione non controllata, di cui 118 assumevano 3 o più farmaci antipertensivi, ha mostrato che il 28% dei pazienti mostra in realtà un profilo pressorio diurno nei limiti della norma (effetto camice bianco)²¹. Oltre al valore diagnostico, l’ABPM ha assunto nel tempo anche un importante valore prognostico nei pazienti con ipertensione resistente, rivelandosi maggiormente predittivo di eventi cardiovascolari rispetto ai valori pressori clinici²². Infatti, pazienti con un profilo pressorio medio delle 24 ore > 135/85 mmHg hanno un rischio raddoppiato di avere eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti con profilo pressorio medio delle 24 ore < 135/85 mmHg, a prescindere dai valori di pressione arteriosa riscontrati in ambulatorio²². Redon J. e colleghi hanno sottoposto ad ABPM 86 pazienti con ipertensione refrattaria (o resistente), di vario grado (tutti con valori clinici di pressione arteriosa diastolica > 100 mmHg) per valutare il rischio di eventi cardiovascolari ad un tempo medio di osservazione di 49 mesi. Hanno dimostrato che pazienti con valori di pressione arteriosa diastolica nei terzi più alti avevano un rischio di eventi significativamente maggiore di quelli nei terzi più bassi. Anche se gli studi a disposizione sono generalmente di piccole dimensioni e non possono allo stato attuale sostituire o vicariare in alcun modo il ruolo predittivo della pressione arteriosa clinica, questi dati suggeriscono che l’ABPM, nei pazienti con ipertensione resistente, oltre a possedere un ruolo diagnostico e prognostico, può rivelarsi utile anche nella stratificazione del rischio di eventi cardiovascolari a medio termine per diversi gradi di severità di ipertensione.

Qualora si riscontrino elevati valori pressori clinici e al monitoraggio delle 24 ore in un paziente che assuma una terapia antipertensiva, è necessario in prima battuta, escludere tutte le cause di pseudoresistenza. Escludere che vi sia una scarsa assunzione dei farmaci o l’assunzione di farmaci rilevanti o sostanze esogene interferenti è certamente uno dei primi obiettivi da raggiungere con un’anamnesi accurata. Inoltre, è fondamentale accertarsi che non sussistano errate abitudini alimentari che possano influenzare in modo significativo l’effetto della terapia. Un eccessivo introito di sodio è infatti comune nei pazienti con ipertensione resistente e contribuisce al suo sviluppo, in modo particolare nei pazienti con danno renale e con ipertensione sodio-sensibile²³. Anche un eccessivo introito di alcol è frequentemente riscontrato nei pazienti con resistenza alla terapia antipertensiva e alcuni studi hanno dimostrato una notevole riduzione della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica al monitoraggio pressorio delle 24 ore, dopo la sospensione del consumo di alcolici. La presenza di danno d’organo documentato all’esame clinico/strumentale, soprattutto ipertrofia ventricolare sinistra e proteinuria, può essere un elemento indicativo di ipertensione resistente vera.

Tra le varie cause di resistenza alla terapia, certamente vanno considerate, ed escluse, le forme secondarie di ipertensione arteriosa. Esse costituiscono meno del 10% di tutti i casi di ipertensione arteriosa. Tuttavia, i pazienti che presentano caratteristiche cliniche peculiari all’esame obiettivo (presenza di soffio addominale, cefalea con sudorazione e cardiopalmo, caratteristiche morfologiche cushing-like) o alterazioni ematochimiche suggestive (es. ipokaliemia, aumento della creatinina) dovrebbero essere sottoposti agli esami di screening per le varie forme di ipertensione secondaria, come ad esempio il

dosaggio dell'aldosterone e dell'attività reninica plasmatica, il dosaggio delle catecolamine e delle metanefrine plasmatiche ed urinarie, l'esame ecodoppler delle arterie renali o ancora indagini di terzo livello come indicato negli algoritmi clinici per la diagnosi di ipertensione secondaria.

Recentemente è stata inoltre osservata un'associazione frequente dell'ipertensione resistente con la sindrome da apnee ostruttive del sonno (OSAS). In uno studio, che ha sottoposto a polisonnografia ed ABPM 41 pazienti con ipertensione resistente, la prevalenza di OSAS è risultata dell'83%²⁴. Questa alta prevalenza supporta l'ipotesi che l'OSAS prenda parte all'instaurarsi della resistenza alla terapia antipertensiva. Il meccanismo non è noto, ma è possibile supporre che l'ipossiemia intermittente porti ad un progressivo incremento dell'attivazione del sistema nervoso simpatico, con aumento delle resistenze periferiche.

Terapia dell'ipertensione resistente

Un approccio terapeutico adeguato al paziente con ipertensione resistente deve in primo luogo mirare a identificare, laddove presenti, i fattori modificabili che contribuiscono alla resistenza contro la terapia antipertensiva. Una priorità consiste poi nel promuovere l'aderenza al trattamento farmacologico, utilizzando il minor numero possibile di compresse, possibilmente in monosomministrazione giornaliera, sfruttando ad esempio la presenza concomitante di più principi attivi nelle associazioni precostituite. L'aderenza può essere potenziata stabilendo periodiche visite ambulatoriali di controllo ed incentivando l'automisurazione della pressione arteriosa domiciliare²⁵. Vanno inoltre implementate misure alimentari e modificazioni dello stile di vita, come la riduzione dell'introito di sodio attorno a 100 mEq/die e del consumo di alcol, e la riduzione del peso corporeo nei pazienti con eccesso ponderale. I pazienti dovrebbero essere invitati a svolgere almeno 30 minuti di attività fisica per almeno 3 giorni a settimana. L'esercizio fisico aerobico regolare può ridurre in media di 4 mmHg la pressione arteriosa sistolica, e di 3 mmHg quella diastolica.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, devono essere sospesi, laddove possibile, tutti i farmaci che possono interferire con gli agenti antipertensivi e particolare importanza andrebbe data all'educazione del paziente circa l'abuso di farmaci antinfiammatori non steroidei. Una particolare intensità deve essere posta nell'ottenere una consistente riduzione del peso nei soggetti obesi e la sospensione del fumo.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, occorre in primo luogo cercare di razionalizzare il trattamento in termini di impiego di farmaci che agiscono in modo sinergico sui meccanismi di riduzione della pressione arteriosa senza aumentare gli effetti collaterali, adozione di dosaggi adeguati, identificazione di farmaci già impiegati dal paziente in passato con scarsa efficacia, studio del più razionale "timing" delle somministrazioni. Nell'ambito del trattamento farmacologico, esiste un ampio accordo riguardo al beneficio aggiuntivo derivante dalla combinazione di farmaci antipertensivi di classi differenti ed è su queste basi che si fonda oggi il trattamento dell'ipertensione resistente. Un regime a tre farmaci costituito da un ACE-inibitore o un antagonista recettoriale dell'angiotensina (ARB), associato ad un calcio-antagonista e ad un diuretico tiazidico, è generalmente l'approccio più efficace e meglio tol-

lerato. Spesso inoltre nella patogenesi della resistenza alla terapia antipertensiva, il sovraccarico volêmico riveste un ruolo importante. Ad esso contribuiscono vari fattori, quali l'eccessivo introito di sodio, il progressivo danno renale e la terapia diuretica inadeguata. Per queste ragioni, il più delle volte per l'ottimizzazione della terapia si rende necessario adeguare i dosaggi del diuretico (ad esempio portare l'idroclorotiazide a 25 mg). È stato osservato che spesso i pazienti con ipertensione resistente mostrano elevati livelli plasmatici di aldosterone²⁶. I meccanismi attraverso cui l'eccesso di aldosterone possa contribuire all'instaurarsi di un'ipertensione resistente, sono molteplici: ritenzione di sodio con conseguente ipervolemia, vasocostrizione diretta, alterazione della compliance vascolare, aumento della rigidità arteriosa e disfunzione endoteliale. In accordo con questa ipotesi, crescono le evidenze sul beneficio che gli antagonisti dell'aldosterone possono apportare in questi pazienti²⁷. Studi in passato già avevano mostrato il beneficio derivante dalla somministrazione di spironolattone ad alte dosi nei soggetti con ipertensione resistente mentre recentemente è stato dimostrato come anche l'aggiunta di basse dosi di spironolattone (12.5 mg-50 mg) alla triplice terapia, riduce in media la pressione arteriosa sistolica (PAS) di 21 mmHg e la diastolica (PAD) di 10 mmHg a 6 settimane, e fino a 25 mmHg (PAS) e 12 mmHg (PAD) dopo 6 mesi²⁸. È peraltro necessario, quando si adotta questo tipo di strategia terapeutica, condurre un più stretto programma di follow-up e monitoraggio della funzione renale e dei livelli di potassio. Studi recenti condotti soprattutto in pazienti con "ipertensione difficile", ad esempio pazienti per lo più obesi, diabetici e di razza nera nell'ACCOMPLISH, pazienti con elevato profilo di rischio nel VALUE, pazienti con ipertensione severa nell'INCLUSIVE²⁹ e in recenti studi multicentrici coordinati dal nostro gruppo³⁰, hanno dimostrato che strategie basate sull'impiego di terapie di combinazione, condotte con l'introduzione progressiva e razionale di alcune delle classi di farmaci sopradescritte, possono consentire di raggiungere percentuali molto alte di pazienti controllati, malgrado essi si presentassero come casi difficili o apparentemente resistenti. Ad esempio, nello studio ACCOMPLISH, soltanto il 37% dei pazienti era in controllo pressorio all'ingresso nel trial con la terapia routinariamente praticata dal medico, mentre al termine del trial la terapia di combinazione che includeva soprattutto ACE-inibitori/calcio-antagonisti in un braccio e ACE-inibitori/diuretici nell'altro consentiva di raggiungere il controllo nell'82% e nel 78.5% dei pazienti, rispettivamente. Nello studio di Volpe et al pazienti resistenti al trattamento standard con amlodipina e diuretici, raggiungeva progressivamente una proporzione di controllo maggiore del 70% con l'aggiunta di dosi crescenti di un ARB³⁰. Del tutto recentemente, la disponibilità di farmaci della classe degli inibitori diretti della renina, di cui il prototipo aliskiren è l'unico disponibile per la somministrazione orale, ha dimostrato di conferire benefici aggiuntivi in termini di migliore controllo dei valori pressori in pazienti con ipertensione resistente in trattamento antipertensivo convenzionale, comprendente anche terapie di combinazione con ACE-inibitori o ARBs³¹.

Complessivamente, questo ed altri studi dimostrano che l'ipertensione resistente può essere in molti casi "piegata" con una condotta clinico/terapeutica attenta basata sulla crescente intensità di una strategia antipertensiva razionale.

L'ipertensione resistente è una condizione clinica che comporta un alto rischio di eventi cardiovascolari e sebbene oggi si conoscano molti dei fattori

implicati nella sua genesi e mantenimento, ancora non disponiamo di linee guida chiare sul trattamento di questa condizione. Il progressivo accrescimento delle conoscenze fornirà nuovi mezzi terapeutici validati per l'ottimizzazione della terapia farmacologica di combinazione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *ESH-ESC Guidelines Committee*. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25(6):1105-87
- 2) *Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S*. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Older U.S. Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:1056-65
- 3) *Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M*. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43:10-17
- 4) *Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Agabiti Rosei E, Borghi C, Ambrosioni E, Menotti A, Zanchetti A, Mancia G*. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1491-98
- 5) *Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group*. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4:393-404
- 6) *Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al, for the CONVINCENCE Research Group*. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073-82
- 7) *Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, et al, for the VALUE Trial*. VALUE trial: long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003; 16:544-548
- 8) *Salles G, Cardoso C, Nogueira AR, Bloch K, Muxfeldt E*. Importance of the electrocardiographic strain pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2006; 48(3):437-42
- 9) *Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, Caldarella MP, Neri M, Cuccurullo F, Mezzetti A*. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18(11):1422-8
- 10) *World Health Organization*. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003
- 11) *Borzecki AM, Oliveria SA, Berlowitz DR*. Barriers to hypertension control. *Am Heart J* 2005; 149:785-794
- 12) *Eisen SA, Miller DK, Woodward RS*. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990; 150:1881-4
- 13) *Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al*. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998; 339:1957-63
- 14) *Heisler M, Hogan MM, Hofer TP, Schmittiel JA, Pladevall M, Kerr EA*. When More Is Not Better Treatment Intensification Among Hypertensive Patients With Poor Medications Adherence. *Circulation* 2008; 117:2884-92
- 15) *Volpe M, Notaro LA, Tocci G, Panina G, Veglia F, Agabiti Rosei E, Ambrosioni*

- E, Leonetti G, Pessina A, Trimarco B.* The REassessment of Antihypertensive Chronic Therapy (REACT) Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2004; 11(4): 177-187
- 16) *Hyman DJ, Pavlik VN.* Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345:479-486
 - 17) *Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Lopez JE, Mojon A, Fontao MJ, Soler R, Fernandez JR.* Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2005; 46(part 2):1053-59
 - 18) *Johnson AG, Nguyen TV, Day RO.* Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121:289-300
 - 19) *Brown MA, Buddle ML, Martin A.* Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertension* 2001; 14:1263-69
 - 20) *Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira A, Salles GF.* True Resistant Hypertension: Is it possible to be recognized in the Office? *Am J Hypertens* 2005; 18:1534-40
 - 21) *Verdecchia P, Schillaci G, Borgoni C et al.* White-coat hypertension: not guilty when correctly defined. *Blood Press Monit* 1998; 3:147-152
 - 22) *Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al.* for the Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15
 - 23) *Boudville N, Ward S, Benaroya M, House AA.* Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 2005; 18:1300-05
 - 24) *Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RST, Bradley TD.* High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2271-77
 - 25) *Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM; 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(25):e510-26
 - 26) *Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P.* Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40(6):892-6
 - 27) *Moser M, Setaro JF.* Resistant or Difficult-to-Control Hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355:385-92
 - 28) *Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA.* Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16(11 Pt 1):925-30
 - 29) *Neutel JM, Saunders E, Bakris GL, Cushman WC, Ferdinand KC, Ofili EO, Sowers JR, Weber MA; INCLUSIVE Investigators.* The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005 (10):578-86
 - 30) *Volpe M, Brommer P, Haag U, Miele C.* Efficacy and Tolerability of Olmesartan Medoxomil Combined with Amlodipine in Patients with Moderate to Severe Hypertension after Amlodipine Monotherapy. *Clin Drug Invest* 2008; 29 (1):1. In Press
 - 31) *Cheng JW.* Aliskiren: Renin inhibitor for hypertension management. *Clin Ther* 2008; 30(1):31-47