

L'IPERTENSIONE ARTERIOSA RESISTENTE: COME DIAGNOSTICARLA E COME TRATTARLA

E. Agabiti Rosei, M. Solvetti

Clinica Medica, Università degli Studi di Brescia.

I dati epidemiologici evidenziano che una quota rilevante di pazienti affetti da ipertensione arteriosa presenta valori pressori non adeguatamente controllati, sia in Italia che in tutto il mondo. Le osservazioni più recenti riguardanti gli Stati Uniti evidenziano infatti che meno del 50% dei pazienti in trattamento antiipertensivo raggiunge l'obiettivo desiderato¹ e che tale percentuale è anche inferiore fra i pazienti ad alto rischio cardiovascolare². Anche in Europa il controllo dei valori di pressione arteriosa (PA) è tutt'altro che ottimale, sia fra gli ipertesi in generale che nel sottogruppo con profilo di rischio cardiovascolare elevato, come confermato anche dai dati dello studio EUROASPIRE III³, nel quale non sono stati osservati progressi rispetto agli anni precedenti in termini di controllo pressorio (riscontro di valori pressori elevati nel 57%, 55% e 64% dei pazienti negli anni 1995-1996, 1999-2000 e 2006-2007 rispettivamente).

Per quanto riguarda l'Italia, anche i dati più recenti confermano uno scarso controllo dei valori pressori nei pazienti ipertesi: un'analisi da poco pubblicata, condotta su oltre 150.000 pazienti seguiti fra il 2005 ed il 2011 nell'ambito di Centri per l'Ipertensione o ambulatori di Medicina Generale, in varie regioni italiane⁴, ha evidenziato un adeguato controllo solo nel 37% dei pazienti, una percentuale largamente insoddisfacente, seppur in miglioramento rispetto al passato⁵. Le cause di questo fenomeno sono molteplici e complesse: fra queste svolgono un ruolo di primo piano la scarsa attitudine del paziente a rivolgersi al medico o la mancanza di aderenza al trattamento, così come fattori legati all'atteggiamento del medico che spesso non verifica con attenzione il raggiungimento dei target pressori oppure non intensifica in maniera appropriata il trattamento quando necessario, sino a giungere talvolta a quella che è stata definita come "inerzia terapeutica"⁶.

Negli ultimi anni l'attenzione si è focalizzata sulla cosiddetta *resistenza al trattamento*, un fenomeno che, pur non essendo stato oggetto di valutazioni si-

stematiche, potrebbe interessare una quota non trascurabile dei pazienti ipertesi in trattamento.

La maggior parte delle Linee Guida internazionali definisce *l'ipertensione resistente* (IR) come il mancato raggiungimento del target pressorio nonostante l'assunzione di almeno tre farmaci, fra cui un diuretico, in dosi adeguate^{7,8}. Una definizione alternativa include anche tutti i pazienti per i quali è necessario l'impiego di 4 o più farmaci a dosaggio pieno, indipendentemente dal controllo pressorio.

Non disponiamo al momento attuale di dati certi riguardo la prevalenza di IR. Negli Stati Uniti un'analisi pubblicata nel 2011⁹, relativa ai dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), ha evidenziato una prevalenza dell'8.9% fra tutti gli ipertesi e del 12.8% degli ipertesi in trattamento farmacologico. Per quanto riguarda i dati europei, una recente analisi in Spagna ha evidenziato una prevalenza assai simile, pari al 12.2%. In Italia, in un campione di popolazione di un Comune del Nord (Vobarno, Brescia) abbiamo evidenziato una prevalenza del 9.5% fra tutta la popolazione degli ipertesi e del 17.4% fra gli ipertesi trattati. Altre informazioni possono esser derivate dall'analisi dei database dei grandi studi di intervento farmacologico nell'ipertensione, che evidenziano una prevalenza anche maggiore di quelle sopra descritte. Questi studi hanno il vantaggio di non risentire del possibile effetto dell'inerzia terapeutica, che potrebbe portare ad una sottostima della IR negli studi epidemiologici, non consentendo di considerare resistenti i pazienti non controllati ma in cura con due soli farmaci.

I dati di un recente studio prospettico¹⁰ hanno evidenziato che un'accurata valutazione clinica e strumentale è in grado di ridimensionare significativamente la prevalenza di IR, passata da un iniziale 17.5% al 3% dopo esclusione dei pazienti con scarsa aderenza al trattamento, con spiccato effetto "camicia bianca" o che risultavano essere affetti da ipertensione secondaria, ed al 4.5% quando nel computo dei pazienti con IR non venivano esclusi coloro che risultavano affetti da forme secondarie di ipertensione.

Prognosi

Pur in mancanza di studi prospettici, vi sono fondati motivi per ritenere che la prognosi nei pazienti con IR possa essere particolarmente sfavorevole. Innanzitutto è noto che il rischio di eventi cardiovascolari è direttamente connesso all'entità dell'elevazione della PA. Inoltre, spesso i pazienti con IR presentano un'elevata prevalenza di danno d'organo preclinico a livello renale, cardiaco e vascolare, presupposto per un elevato rischio futuro di eventi cardiovascolari.

Redon et al.¹¹ hanno osservato, in un gruppo di 86 pazienti con IR, una incidenza di eventi cardiovascolari del 24% durante un periodo di follow-up di 48 mesi. Assai recentemente, i dati di un ampio studio retrospettivo di coorte, nel quale sono stati inclusi più di 200.000 pazienti¹², hanno evidenziato un significativo aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con IR durante un follow-up di circa 2 anni. Gli Autori hanno infatti osservato un raddoppio del rischio di eventi rispetto al gruppo degli ipertesi in generale, ed un rischio aumentato del 50% quando gli ipertesi resistenti sono stati paragonati agli ipertesi in trattamento con 3 farmaci ma con PA controllata.

La “pseudo resistenza”

La rilevanza epidemiologica del fenomeno della resistenza al trattamento è indubbia, ma è altresì importante escludere casi di “pseudo-resistenza” al trattamento, tutt’altro che rari nella pratica clinica. Il mancato raggiungimento del target pressorio in alcuni casi è semplicemente dovuto a misurazioni improprie della pressione. L’impiego di un manicotto di dimensioni inadeguate può infatti portare ad una sovrastima significativa dei valori di PA; anche la misurazione in ambienti inadeguati (affollati, rumorosi, o con temperatura non ottimale) oppure la presenza di arterie calcifiche, fenomeno non rarissimo in pazienti anziani o vasculopatici, può essere causa di sovrastima significativa dei valori di PA. Particolare attenzione sembra meritare il possibile impatto dell’“effetto camice bianco” durante la visita dal medico, che potrebbe essere una causa non trascurabile di pseudoresistenza. È stato osservato che circa un terzo dei pazienti con IR presenta valori di PA delle 24 ore adeguatamente controllati¹³. I dati disponibili indicano anche che questi pazienti presentano meno frequentemente danno d’organo pre-clinico ed inoltre che un miglior controllo della PA delle 24 ore è predittivo di un minore futuro rischio di complicanze cardiovascolari¹¹. Il monitoraggio della PA nelle 24 ore consente anche di identificare la presenza di attenuazione della fisiologica riduzione notturna della PA, che in questi pazienti è risultata associata ad un aumento significativo del rischio di eventi cardiovascolari. Per questi motivi, pare assai opportuno includere un monitoraggio della pressione delle 24 ore fra le indagini diagnostiche prioritarie per i pazienti con IR.

L’identificazione dei meccanismi alla base della resistenza al trattamento rappresenta un aspetto fondamentale dell’approccio clinico diagnostico al paziente e costituisce un ottimo presupposto per un efficace approccio terapeutico. Un aspetto assai importante nella valutazione dei pazienti con IR è rappresentato dalla verifica dell’aderenza al trattamento farmacologico, al regime dietetico ed allo stile di vita consigliati. Fra le possibili cause (tab. I) è anche necessario prendere in considerazione l’eccesso ponderale, l’eccessivo introito di sodio, l’assunzione di farmaci in grado di interferire con il controllo pressorio, di sostanze stupefacenti in grado di indurre elevazione della pressione e l’abuso di sostanze alcoliche, ed in particolare il cosiddetto “binge drinking”. È importante sottolineare che nel corso degli anni è andato assumendo sempre maggiore importanza il ruolo della sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) quale causa di IR, che dovrebbe essere sempre accuratamente ricercata in questi pazienti. Pedrosa et al. hanno infatti recentemente descritto una prevalenza di OSAS pari al 64%¹⁴ in un gruppo di pazienti con IR. Oltre a queste cause, è importante menzionare anche cause di ipertensione secondaria in grado di indurre spiccate elevazioni dei valori pressori, quali la stenosi delle arterie renali od il Morbo di Cushing o, seppur meno frequentemente, il feocromocitoma. La forma di ipertensione secondaria per la quale sono disponibili più dati nell’IR è rappresentata senza dubbio dall’iperaldosteronismo primario. I dati del database italiano, cioè dello studio PAPY¹⁵, hanno evidenziato che la prevalenza di iperaldosteronismo è particolarmente elevata nei pazienti con ipertensione severa (18.5%). Inoltre, altre casistiche indicano che nei pazienti con IR la prevalenza di iperaldosteronismo può raggiungere il 20%¹⁶ (fig. 1). Per questo motivo pare opportuno prevedere indagini di screening per

Tabella I - Possibili cause di Ipertensione Resistente [da Linee Guida ESH ESC 2007 per l'Ipertensione Arteriosa (ref. 8)].

Cause d'ipertensione resistente al trattamento

- Scarsa aderenza al piano terapeutico
- Incapacità di modificare lo stile di vita:
 - incremento ponderale
 - elevato consumo di bevande alcoliche
- Assunzione abituale di farmaci che aumentano la pressione (liquirizia, cocaina, steroidi, antinfiammatori non steroidei, ecc.)
- Sindrome delle apnee ostruttive notturne
- Ipertensione da cause secondarie misconosciuta
- Danno d'organo irreversibile o poco responsivo alla terapia
- Ipervolemia plasmatica
 - terapia diuretica inadeguata
 - insufficienza renale progressiva
 - elevato introito alimentare di sodio
 - iperaldosteronismo

Cause d'ipertensione resistente "spuria"

- Ipertensione da camice bianco
- Impiego di un bracciale di misura inadeguata
- Pseudoipertensione

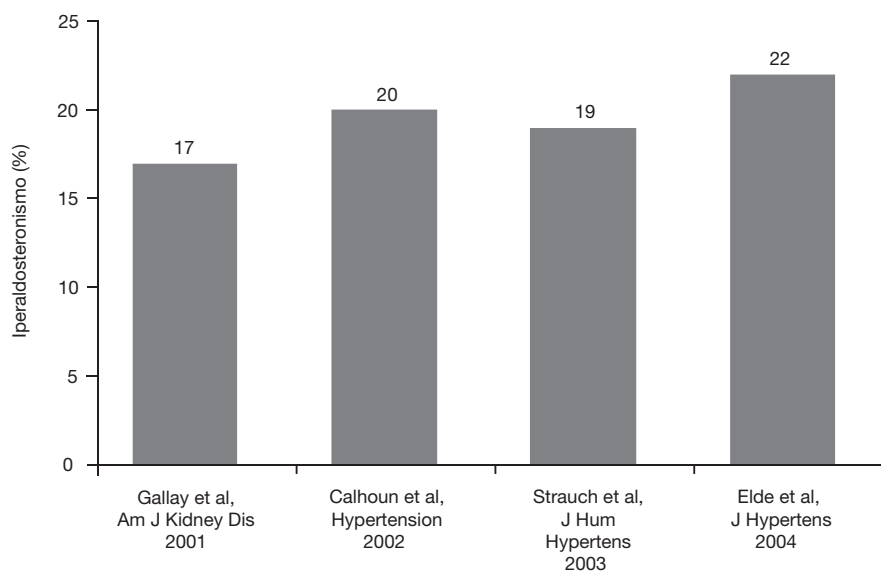


Fig. 1. Prevalenza di iperaldosteronismo primario nei pazienti con ipertensione resistente.

forme secondarie di ipertensione arteriosa, ed in particolare per iperaldosteronismo, nei i pazienti con "vera" IR.

È importante notare infine che nei pazienti con IR il danno d'organo può contribuire in maniera significativa al mancato raggiungimento dei target pressori. In questi pazienti l'elevazione dei valori pressori da un lato contribuisce

alla genesi ed alla progressione del danno d'organo e, d'altro canto, la presenza di danno d'organo avanzato può costituire un meccanismo importante di resistenza al trattamento, in particolare in presenza di danno avanzato a livello renale o del macro- e micro-circolo arterioso.

Approccio terapeutico

L'approccio terapeutico nell'IR deve innanzitutto prevedere una rivalutazione critica dello schema terapeutico in atto. Lo schema terapeutico dovrebbe essere, per quanto possibile, semplificato, anche mediante l'impiego di associazioni fisse di farmaci. Le Linee Guida Internazionali sottolineano l'importanza dell'inclusione di diuretici nell'associazione di farmaci da impiegare; il sovraccarico di volume può infatti contribuire in maniera significativa alla resistenza al trattamento. È altresì importante che i diuretici siano utilizzati in dose adeguata e siano appropriati in relazione alla funzione renale, prevedendo l'utilizzo di diuretici dell'ansa in pazienti con riduzione del filtrato glomerulare. L'associazione di farmaci dovrebbe, in linea generale, prevedere anche un bloccante del sistema renina-angiotensina ed inoltre i farmaci dovrebbero essere utilizzati alle dosi massime efficaci. La combinazione di molecole appartenenti a diverse classi deve essere razionale, con l'impiego di farmaci in grado di agire su meccanismi differenti, con dimostrato effetto sinergico sulla riduzione dei valori pressori e, se possibile, anche con un effetto favorevole sugli effetti collaterali.

L'ottimizzazione della terapia farmacologica dovrebbe sempre essere associata ad un'intensificazione delle modificazioni dello stile di vita. Assai recentemente ¹⁷ è stato osservato, in un gruppo di pazienti con ipertensione arteriosa resistente, che un programma strutturato di attività fisica aerobica è in grado di indurre, nell'arco di 8-12 settimane, una riduzione significativa dei valori di PA delle 24 ore (-6 mmHg per la PA sistolica e -3 mmHg per la PA diastolica).

Nei pazienti nei quali le misure sopra descritte non consentono di ottenere un adeguato controllo dei valori di PA è necessario sottolineare che non è possibile ricavare indicazioni circa i farmaci aggiuntivi da utilizzare nell'IR dai risultati dei trial. Infatti nella maggior parte degli studi clinici d'intervento, la scelta del 4° farmaco non è quasi mai stata definita in maniera preordinata. Una possibile soluzione è rappresentata dall'impiego di un alfa-bloccante, anche in considerazione di dati relativamente recenti che sembrano dissipare i dubbi riguardo la sicurezza degli alfa-bloccanti sollevati dallo studio ALLHAT. Una recente analisi effettuata nel database dello studio ASCOT ha valutato gli effetti della doxazosina, usata come farmaco di terza linea nei pazienti che non raggiungevano il target pressorio nonostante l'impiego di almeno due farmaci ¹⁸. Lo studio ha evidenziato che tale farmaco è in grado di ridurre efficacemente la PA (PA sistolica: -11.7 mmHg; PA diastolica: -6.9 mmHg), che è ben tollerato e, in particolare, non è stato osservato alcun aumento del rischio di scompenso cardiaco, a differenza di quanto era accaduto nello studio ALLHAT. L'ottimizzazione della terapia diuretica può prevedere anche l'aggiunta di amiloride, dimostratasi efficace nel ridurre i valori pressori in questi pazienti. È importante sottolineare che negli ultimi anni si è fatta sempre più strada l'ipotesi che i farmaci antialdosteronici possano avere un

ruolo nel trattamento dei pazienti con IR. Per questa classe di farmaci vi sono infatti ottimi presupposti fisiopatologici che ne giustificerebbero l'impiego in questa condizione: oltre alla già citata elevata prevalenza di iperaldosteronismo primario, i pazienti con IR hanno infatti spesso livelli di aldosterone più elevati, così come un più elevato rapporto aldosterone/renina ed un'espansione del volume circolante rispetto ad ipertesi che abbiano raggiunto un buon controllo pressorio con due farmaci¹⁹. È interessante anche osservare che i livelli di aldosterone sono correlati alla gravità delle apnee nei pazienti con sindrome da apnee ostruttive notturne (OSAS), una condizione che, come già ricordato, è considerata oggi fra le più comuni cause di IR. Il razionale alla base dell'utilizzo dei farmaci antialdosteronici in questa condizione è anche un altro: è noto che fra i meccanismi alla base dell'elevazione dei valori pressori, del danno d'organo e degli eventi cardiovascolari, l'attività del sistema renina-angiotensina aldosterone (RAAS) svolge un ruolo di primo piano. Nonostante la disponibilità di farmaci in grado di interagire con il RAAS in maniera assai efficace, quali ACE-inibitori, bloccanti dei recettori per l'angiotensina II e, più recentemente, inibitori della renina, spesso la modulazione del sistema è insufficiente. Infatti, è stato osservato che, dopo un'iniziale riduzione dei livelli di aldosterone durante trattamento con ACE-inibitori, nonostante la prosecuzione della terapia, i livelli plasmatici dell'ormone tendono nuovamente ad elevarsi. Il risultato finale è rappresentato dalla presenza di livelli elevati di aldosterone circolante in una significativa percentuale (fino al 40% secondo alcune stime) di pazienti in trattamento con ACE-I o ARB. L'elevazione dei livelli di aldosterone potrebbe contribuire in misura significativa al mancato controllo dei valori pressori, sia attraverso meccanismi classicamente riconosciuti, quali quelli sodio-ritentivi esercitati a livello del tubulo renale e l'espansione del volume circolante, sia attraverso altri meccanismi quali il rimodellamento vascolare a carico delle piccole arterie di resistenza²⁰, o l'interazione con recettori vascolari per i mineralcorticoidi che potrebbero amplificare la risposta vasocostrittiva a vari stimoli fisiologici. Questi presupposti hanno indotto negli ultimi anni ad un uso sempre più frequente dei farmaci antialdosteronici nei pazienti con IR, ed a suggerirne l'uso da parte di alcune linee guida⁷. Dati a supporto di tale approccio sono stati pubblicati da Nishizaka et al.²¹, che hanno utilizzato un farmaco antialdosteronico in 76 pazienti con IR. Alla dose media di 30 mg/die lo spironolattone ha indotto una riduzione della PAS pari a 25 mmHg e della PAD pari a 12 mmHg. Un aspetto interessante è rappresentato dal fatto che gli Autori hanno osservato che la risposta all'antialdosteronico è simile in pazienti con o senza iperaldosteronismo. Altri studi hanno successivamente confermato l'efficacia antiipertensiva di questi farmaci. Chapman et al. hanno valutato l'efficacia di spironolattone, alla dose media di 25 mg/die, in 1.411 pazienti con PA non controllata nonostante l'assunzione di tre farmaci nell'ambito dello studio ASCOT²². Il trattamento è risultato assai efficace, inducendo una riduzione della PAS pari a 22 mmHg e della PAD pari a 10 mmHg. L'unico studio randomizzato ed in doppio cieco è però rappresentato dall'ASPIRANT²³, nel quale la terapia a base di spironolattone a bassa dose (25 mg/die) ha indotto una riduzione significativa della PA sistolica delle 24 ore (-5.4 mmHg, $p < 0.05$), ma non della PA diastolica delle 24 ore (-1 mmHg, p n.s.). È importante ricordare che l'utilizzo di farmaci antialdosteronici richiede un adeguato controllo clinico e la-

boratoristico. Il già citato studio ASCOT, considerato l'ampio numero di pazienti inclusi, si presta particolarmente alla valutazione della tollerabilità di questi farmaci nei pazienti ipertesi: il trattamento con spironolattone è risultato globalmente sicuro, ma si è associato ad un incremento significativo dei valori di creatininemia e della potassiemia; solo il 4% dei pazienti ha tuttavia dovuto sospendere il trattamento per iperpotassiemia clinicamente rilevante ($K^+ > 5.5$ mg/dl). La percentuale di eventi avversi potenzialmente attribuibili al farmaco è stata del 13%, con un 6% dei pazienti che hanno dovuto sospendere la terapia. I principali motivi per cui la terapia è stata sospesa sono stati, come atteso, l'iperkaliemia e la ginecomastia.

Prospettive assai promettenti per il futuro sono connesse all'impiego di approcci terapeutici non farmacologici particolarmente innovativi, quali la modulazione dei barocettori carotidei o la denervazione renale transcateretere, che si sono dimostrati efficaci nel ridurre i valori di PA nei pazienti con IR. Il primo approccio prevede l'impianto di elettrodi, connessi ad un generatore di impulsi a batteria impiantabile e programmabile, a livello delle biforcazioni carotidee, con lo scopo di stimolare i barocettori. In sostanza, il sistema mira ad ottenere un "resetting" del baroriflesso a livelli pressori inferiori attraverso una stimolazione esterna. I dati disponibili sino ad oggi sembrano confermarne l'efficacia antiipertensiva, con riduzioni assai rilevanti e persistenti nel tempo (fino a $-50/30$ mmHg per PA sistolica e diastolica a 4 anni)²⁴. La principale limitazione è costituita dall'invasività e dalla necessità di intervenire a livello dell'albero vascolare carotideo; in effetti, i vantaggi legati alla riduzione della pressione arteriosa ed i possibili rischi connessi ad una procedura chirurgica a livello carotideo, devono essere attentamente soppesati. Il numero limitato di pazienti sino ad oggi studiato richiede inoltre cautela nell'interpretazione dei dati.

La seconda possibilità è rappresentata da una tecnica con approccio percutaneo, che consente di eseguire l'ablazione dei nervi simpatici che circondano l'arteria renale. La procedura ha una durata relativamente breve (40 minuti circa), viene effettuata in anestesia locale, prevede l'impiego di energia a radiofrequenza che viene applicata sulla parete dell'arteria renale mediante un catetere, introdotto per via intravascolare, dotato di un elettrodo erogatore. Negli ultimi tempi si stanno accumulando sempre maggiori evidenze a supporto dell'efficacia della metodica. Le prime dimostrazioni di efficacia sono quelle dello studio pilota "Simplicity Hypertension-1", cui si sono aggiunti i risultati dello studio "Simplicity Hypertension-2"²⁵, il cui disegno prevedeva, a differenza del primo studio, un gruppo di pazienti di controllo e nel quale le riduzioni pressorie nei pazienti trattati con denervazione renale sono stati pari a -32 mmHg per la PA sistolica e -12 mmHg per la PA diastolica (fig. 2). L'approccio basato sulla denervazione renale ha dimostrazioni di efficacia che vanno al di là della semplice riduzione dei valori pressori: gli studi condotti sino ad ora hanno evidenziato una riduzione dell'attività del sistema nervoso simpatico, un miglioramento dell'insulino-resistenza, una significativa riduzione della massa del ventricolo sinistro e di indici di rigidità arteriosa quali la velocità dell'onda di polso (PWV) e l'augmentation index, oltre che della pressione arteriosa centrale. Inoltre, dati recenti suggeriscono che, in pazienti con sindrome delle apnee ostruttive notturne, la denervazione renale, oltre ad indurre una significativa riduzione dei valori pressori, possa anche avere un effetto favorevole sulla gravità delle apnee. Peraltro, va segnalato che un recen-

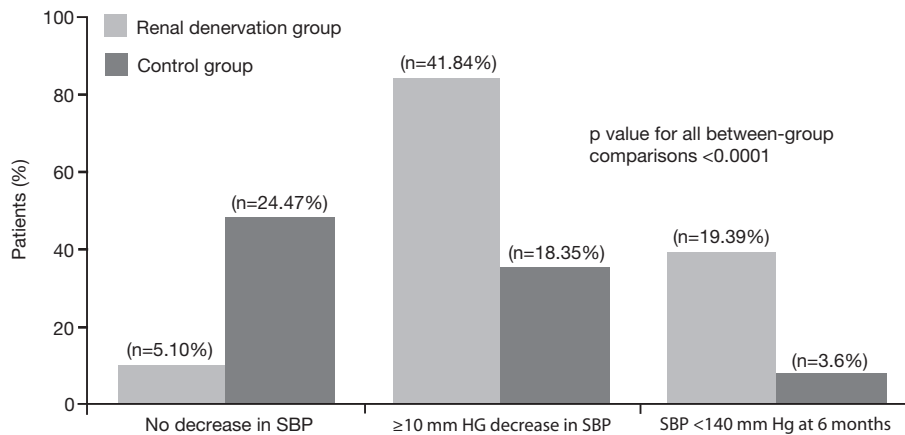


Fig. 2. Riduzione dei valori di pressione arteriosa clinica nello studio Simplicity Hypertension 2²⁵.

te studio, in 10 pazienti con IR²⁶, ha invece evidenziato risultati negativi, sia dal punto di vista della riduzione della PA che dell'attività del sistema nervoso simpatico muscolare, che non hanno presentato variazioni significative.

Anche questa procedura ha però nell'invasività la maggiore limitazione, anche se i dati relativi alla sicurezza sembrano sino ad ora particolarmente rassicuranti, vista la sostanziale assenza di complicanze gravi correlate all'intervento. Dati di follow-up a 24 mesi mostrano infatti una percentuale di complicanze inferiore al 3%; le complicazioni descritte sino ad ora sono la dissezione dell'arteria renale (legata al cateterismo e non alla procedura di denervazione mediante radiofrequenze) o complicanze a livello dell'accesso femorale. Al momento attuale, l'impiego di questa procedura (da effettuarsi in Centri di Eccellenza nella diagnosi e cura dell'ipertensione arteriosa) è limitato ai pazienti con ipertensione resistente (confermata dal monitoraggio della PA delle 24 ore), e valori di PA clinica >160/100 mmHg, ma è ipotizzabile un utilizzo più ampio qualora gli studi in corso confermassero i soddisfacenti risultati ottenuti sino ad ora.

In conclusione, l'IR costituisce un fenomeno che interessa milioni di persone, in grado di esercitare effetti rilevanti sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. L'approccio diagnostico deve prevedere l'esclusione di forme di pseudoresistenza e l'identificazione delle possibili cause alla base della resistenza al trattamento. L'approccio terapeutico deve prevedere un'ottimizzazione del trattamento farmacologico, un'intensificazione degli stili di vita corretti e, quando necessario, può avvalersi di innovative metodiche non farmacologiche in grado di contribuire al controllo pressorio e, in ultima analisi, alla riduzione del rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM *et al.* Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* January 2012; 3 125(1):e2-e220
- 2) Suh DC, Kim CM, Choi IS, Plaushinat CA, Barone JA. Trends in blood pressure control and treatment among type 2 diabetes with comorbid hypertension in the United States: 1988-2004. *J Hypertens* September 2009; 27(9):1908-16
- 3) Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009 March 14;373(9667):929-40
- 4) Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E *et al.* Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012 June; 30(6):1065-74
- 5) Volpe M, Tocci G, Trimarco B *et al.* Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007 July; 25(7):1491-8.
- 6) Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006 March; 47(3):345-51
- 7) Calhoun DA, Jones D, Textor S *et al.* 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 June 24; 117(25):e510-e526
- 8) Mancía G, De Backer G, Dominiczak A *et al.* 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 June; 25(6):1105-87
- 9) Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011 June; 57(6):1076-80
- 10) Massierer D, Oliveira ACT, Steinhorst AM *et al.* Prevalence of Resistant Hypertension in Non-Elderly Adults: Prospective Study in a Clinical Setting. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2012 July; 99(1):630-5
- 11) Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998 February; 31(2):712-8
- 12) Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ *et al.* Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012 April 3; 125(13):1635-42
- 13) de la Sierra A, Segura J, Banegas JR *et al.* Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011 May; 57(5):898-902
- 14) Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC *et al.* Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011 November; 58(5):811-7
- 15) Rossi GP, Bernini G, Caliumi C *et al.* A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006 December 5; 48(11):2293-300
- 16) Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002 December; 40(6):892-6
- 17) Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012 September; 60(3):653-8
- 18) Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of

- doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008 July 1; 118(1):42-8
- 19) *Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN et al.* Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008 June 9; 168(11):1159-64
 - 20) *Muijsan ML, Rizzoni D, Salvetti M et al.* Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. *J Hypertens* 2002 July; 20(7):1439-44
 - 21) *Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA.* Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003 November; 16(11 Pt 1):925-30
 - 22) *Chapman N, Dobson J, Wilson S et al.* Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007 April; 49(4):839-45
 - 23) *Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M et al.* Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011 June; 57(6):1069-75
 - 24) *Alnima T, Scheffers I, De Leeuw PW et al.* Sustained acute voltage-dependent blood pressure decrease with prolonged carotid baroreflex activation in therapy-resistant hypertension. *J Hypertens* 2012 August; 30(8):1665-70
 - 25) *Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 December 4; 376(9756):1903-9
 - 26) *Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM et al.* Catheter-Based Renal Nerve Ablation and Centrally Generated Sympathetic Activity in Difficult-to-Control Hypertensive Patients: Prospective Case Series. *Hypertension* 2012 December; 60(6):1485-90