

Ipertensione arteriosa resistente: riconoscerla e trattarla

Gerlando Alongi

Cardiologo

Ospedale San Giovanni di Dio

Agrigento

Giovanni Alongi

U.O. Cardiologia

Policlinico di Messina

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 sono disponibili linee guida chiare sul suo trattamento. Tuttavia sulla base dei dati di letteratura tale condizione può essere in molti casi affrontata con una condotta clinico-terapeutica attenta basata su una strategia antipertensiva razionale

L'ipertensione "resistente" rappresenta un problema piuttosto comune nella pratica clinica. Rientrano nella definizione di "ipertensione resistente" tutte le situazioni in cui non si raggiungono i livelli "target" di pressione nonostante un intervento terapeutico che includa modifiche dello stile di vita e l'assunzione, a dosi adeguate, di almeno tre farmaci antipertensivi, incluso tra questi un diuretico. Questa definizione molto rigida di ipertensione resistente, che include il raggiungimento di obiettivi pressori molto ambiziosi specie nei diabetici e nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, è in conflitto con il concetto clinico di "resistenza", che il medico pratico identifica con una difficoltà insormontabile per raggiungere un soddisfacente controllo pressorio in alcuni pazienti. In realtà, secondo questa chiave di lettura, i pazienti veramente "resistenti" sono solo una minoranza. Ad oggi possediamo solo pochi dati affidabili sulla prevalenza dell'ipertensione resistente. Dallo studio NHANES ricaviamo che su tutta la popolazione degli ipertesi trattati solo il 51% degli uomini e il 37% delle donne è a target. Nello studio di Framingham solo il 48% è a target, percentuale che si riduce a <40% nei pazienti con età >75 anni. Nei Paesi europei solo il 10% degli ipertesi trattati raggiunge valori pressori <140/90 mmHg. Alcuni recenti trial di intervento mostrano che la percentuale di pazienti che utilizzano 3 o più farmaci arriva al 30% del

totale e che la prevalenza della "resistenza" è del 15-18%.

La resistenza alla terapia antipertensiva è un fenomeno a genesi multifattoriale. Le condizioni che in genere si associano ad essa comprendono: età avanzata, diabete, patologia renale cronica, aterosclerosi, tabagismo, obesità, sesso femminile, sodio sensibilità e razza nera. Nei pazienti con ipertensione resistente è più frequente il riscontro di danno d'organo come l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'ispessimento parietale vascolare, la nefroangiosclerosi e il danno retinico. Queste stesse alterazioni, specie il danno vascolare, riducono ulteriormente la risposta alla terapia antipertensiva, instaurando così un circolo vizioso.

La prognosi dei pazienti con ipertensione resistente è pertanto sensibilmente peggiore di quella dei pazienti con ipertensione ben controllata.

Alla luce di tutto ciò, il riconoscimento della resistenza al trattamento antipertensivo costituisce un problema importante, spesso sottovalutato, su cui è indispensabile richiamare l'attenzione di tutta la classe dei medici pratici.

■ Pseudoresistenza e ipertensione resistente vera

Un passaggio fondamentale nella valutazione dei pazienti ipertesi con pressione arteriosa non controllata nonostante la terapia medica consiste nell'identificare la reale "resistenza" o la "pseudoresistenza".

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 tra queste la mancata aderenza alla terapia prescritta, l'effetto camice bianco, fattori sociologici quali le difficoltà di accesso alle strutture sanitarie, l'inaccurata misurazione della pressione arteriosa clinica, l'inerzia clinica, l'inappropriata scelta dei farmaci antipertensivi.

La mancata aderenza alla terapia costituisce il problema principale in questo contesto. Molteplici sono i motivi della non aderenza: insufficiente coinvolgimento del paziente da parte del medico sull'impegno a osservare la terapia e la mancata consapevolezza sulla storia naturale e sulle conseguenze devastanti dell'ipertensione. Il decorso asintomatico della malattia ipertensiva, le somministrazioni multiple e gli effetti collaterali dei farmaci contribuiscono a ridurre l'aderenza alla terapia.

Un minor numero di somministrazioni migliora la compliance e il controllo pressorio. Si definisce "inerzia clinica" l'atteggiamento di quei medici che, pur di fronte a un paziente non a target con la terapia medica, non intensificano o modificano il relativo trattamento farmacologico. Questi comportamenti riflettono in parte una insufficiente conoscenza delle linee guida e delle raccomandazioni di pratica clinica.

Altre situazioni che delineano una

pseudo resistenza includono una inappropriata scelta dei farmaci antipertensivi, il loro sottodosaggio e l'inadeguata somministrazione nell'arco delle 24 ore.

Un altro problema è costituito dall'interferenza con farmaci non antipertensivi assunti dal paziente per altri motivi. Tra questi, i Fans sono quelli che causano ipertensione non controllata a motivo dell'interferenza con le prostaglandine vasodilatatrici renali (E2 e I2) con conseguente ritenzione di liquidi e sodio. Sono stati comunque osservati effetti simili anche con i più recenti antinfiammatori COX-2 selettivi. Altri farmaci che interferiscono nel trattamento antipertensivo sono i contraccettivi orali, i corticosteroidi, l'eritropoietina, i simpaticomimetici, gli ormoni tiroidei, i vasocostrittori, gli stupefacenti, alcuni antidepressivi, la ciclosporina, l'alcol e la liquirizia.

Altra condizione che può falsamente condurre a una diagnosi erronea di ipertensione arteriosa resistente, è l'ipertensione arteriosa sistolica isolata, legata a un'insufficienza della valvola aortica. Questa situazione può sottendere comportamenti terapeutici errati o inappropriati.

L'ipertensione resistente "da camice bianco" è di frequente riscontro nella popolazione degli ipertesi, con una prevalenza del 20-30%. Dal punto di vista prognostico questi pazienti presentano un profilo di rischio di eventi cardiovascolari inferiore rispetto a quelli con ipertensione resistente vera; il rischio invece risulta aumentato rispetto ai pazienti ipertesi trattati con buon controllo dei valori pressori.

Alla luce di tutti questi aspetti considerati, sembra opportuno concludere che l'ipertensione arteriosa resistente vera sia di gran lunga inferiore a quanto comunemente riportato, e probabilmente ad oggi non è possibile ancora definire una reale stima.

■ Valutazione diagnostica dell'ipertensione resistente alla terapia

Sempre più numerosi sono gli studi clinici che indicano come il monitoraggio pressorio delle 24 ore (ABPM)

costituisca l'esame diagnostico di riferimento per svelare i pazienti con ipertensione resistente. Esso permette di ottenere multiple misurazioni nell'arco della giornata, non influenzate da situazioni stressanti come la visita ambulatoriale e riesce ad ottenere una reale misura del carico pressorio cui il paziente iperteso è sottoposto nell'arco delle 24 ore.

Oltre al valore diagnostico, l'ABPM ha dimostrato di possedere un grande valore prognostico, dimostrandosi maggiormente predittivo di eventi cardiovascolari rispetto ai valori pressori clinici. Un gruppo di pazienti con pressione arteriosa media delle 24 ore $>135/85$ mmHg ha un rischio raddoppiato di eventi cardiovascolari rispetto a quelli con pressione media $<135/85$ mmHg, a prescindere dai valori pressori clinici.

Qualora si riscontrino elevati valori pressori sia clinici che all'ABPM in un paziente che assuma terapia antipertensiva, è necessario in prima battuta, escludere tutte le cause di pseudoresistenza, nonché una scarsa assunzione di farmaci antipertensivi, o l'assunzione di farmaci e sostanze interferenti. È necessario accertarsi che non sussistano errate abitudini alimentari quali l'eccessiva introduzione di sodio o alcol.

La contemporanea presenza di danno d'organo documentato all'esame clinico-strumentale, specie l'ipertrofia ventricolare sinistra e la proteinuria, può essere un elemento indicativo di ipertensione resistente vera.

Tra le cause di resistenza alla terapia devono essere ricercate ed escluse tutte le condizioni di ipertensione arteriosa secondaria. Esse rappresentano il 10% di tutti i casi di ipertensione. I pazienti che presentano caratteristiche cliniche peculiari all'esame obiettivo (soffio addominale, cefalea con sudorazione e cardiopalmo, caratteristiche morfologiche Cushing-simili) o alterazioni ematochimiche suggestive (ipokaliemia, ipercreatininemia) dovrebbero essere sottoposti a esami di screening per le varie forme di ipertensione secondaria, come per esempio il dosaggio dell'aldosterone, dell'attività reninica plasmatica, il dosaggio delle catecolamine e delle

metanefrine plasmatiche e urinarie, l'esame ecocolor-Doppler delle arterie renali o ancora indagini di terzo livello come indicato negli algoritmi clinici per la diagnosi di ipertensione secondaria.

Recentemente è stata riscontrata la correlazione tra ipertensione resistente con la sindrome da apnee ostruttive del sonno (OSAS). In uno studio condotto con ABPM e polisonnografia, 41 pazienti ipertesi resistenti hanno mostrato una prevalenza di OSAS dell'83%. Questa alta prevalenza supporta l'ipotesi che l'OSAS sostenga l'instaurarsi di resistenza all'ipertensione. Il meccanismo non è noto, ma è possibile supporre che l'ipossiemia intermittente porti a un progressivo incremento dell'attivazione del sistema nervoso simpatico, con aumento delle resistenze periferiche.

■ Approccio terapeutico

Un approccio terapeutico adeguato al paziente con ipertensione resistente deve mirare a identificare preliminarmente i fattori modificabili che contribuiscono alla resistenza contro la terapia antipertensiva. Una priorità consiste nel promuovere l'aderenza alle cure, utilizzando il minor numero di compresse, in monosomministrazione giornaliera sfruttando le associazioni precostituite. L'aderenza può essere potenziata stabilendo periodiche visite ambulatoriali di controllo e incentivando l'automisurazione della pressione domiciliare. Vanno inoltre implementate misure alimentari e modificazioni dello stile di vita, come la riduzione dell'introito di sodio a non più di 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 la settimana, poiché l'esercizio fisico aerobico regolare può ridurre in media di 4 mmHg la pressione sistolica e di 3 mmHg quella diastolica.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, devono essere sospesi, ove possibile, tutti i farmaci che possono interferire con gli antipertensivi e particolarmente i Fans. Par-

icolare attenzione deve essere posta nell'ottenere una consistente riduzione del peso corporeo nei soggetti obesi e la sospensione del fumo.

L'approccio farmacologico va razionalizzato 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 impiegati dal paziente in passato con scarsa efficacia;
- studio del più razionale "timing" delle somministrazioni.

A riguardo, esiste un ampio accordo rispetto al beneficio aggiuntivo derivante dall'associazione di farmaci di classi differenti. Su queste basi si fonda il trattamento dell'ipertensione resistente. Un regime a 3 farmaci costituito da ACE-inibitore o antagonista del recettore dell'angiotensina (ARB), associato a calcio-antagonista e un diuretico tiazidico, è in genere l'approccio più efficace e meglio tollerato. Spesso nella patogenesi dell'ipertensione resistente, il sovraccarico volumico 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 si rende necessario adeguare i dosaggi del diuretico tiazidico a 25 mg/die.

È stato osservato che spesso i pazien-

ti con ipertensione resistente mostrano elevati valori plasmatici di aldosterone. I meccanismi mediante i quali l'eccesso di aldosterone contribuisce all'instaurarsi di ipertensione resistente sono molteplici: ritenzione di sodio e di acqua con conseguente ipervolemia, vasocostrizione diretta, alterazioni della compliance vascolare, aumento della rigidità arteriosa e disfunzione endoteliale. In accordo con questa ipotesi, crescono le evidenze circa il beneficio che gli antagonisti dell'aldosterone possono apportare in questi pazienti. Studi passati avevano dimostrato il beneficio dell'uso di alte dosi di spironolattone nei pazienti con ipertensione resistente mentre recentemente è stato dimostrato come anche l'aggiunta di basse dosi di spironolattone (12.5-50 mg) alla triplice terapia, riduce in media la PAS di 25 mmHg e la PAD di 12 mmHg dopo sei mesi di trattamento. È peraltro necessario, quando si usa questo approccio terapeutico, condurre un più stretto programma di follow-up e monitoraggio della funzione renale e dei livelli di potassio.

Studi recenti quali ACCOMPLISH, VALUE, INCLUSIVE e altri, condotti su pazienti con "ipertensione difficile" hanno dimostrato che strategie basate sull'impiego di terapie di combinazione, condotte con l'introduzione progressiva e razionale di alcune delle classi di farmaci de-

scritte possono consentire di raggiungere percentuali molto alte di pazienti controllati, malgrado essi si presentassero come casi difficili o apparentemente resistenti.

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 convenzionale, comprendente anche terapie di combinazione con ACE-inibitore o ARBs.

Complessivamente, questo e altri studi dimostrano che l'ipertensione arteriosa può essere in molti casi "piegata" con una condotta clinico-terapeutica attenta basata su 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 disponibile su richiesta



Associazione Italiana Medici di Famiglia
Italian Academy of Family Physicians

Scuola di ecografia/colordoppler della persona

Calendario dei seminari 2011-2012, che si svolgeranno il sabato dalle 9.00 alle 17.30:



MILANO - Hotel Mythos, Via Carlo Tenca, 21 (Responsabile: Giuseppe Brundusino) - DURATA: 2 ANNI
12/2/2011 • 9/4/2011 • 21/5/2011 • 15/10/2011 • 21/1/2012 • 9/6/2012 • 29/9/2012



BARI - Hotel Villa Romanazzi Carducci, Via G. Capruzzi, 326 (Responsabile: Pasquale Lorusso) - DURATA: 2 ANNI
26/2/2011 • 30/4/2011 • 25/6/2011 • 29/10/2011 • 28/1/2012 • 23/6/2012 • 13/10/2012

OBIETTIVI E STRUTTURA

AIMEF ha sentito l'esigenza di creare una "Scuola di ecografia della persona", che si differenzi da altre analoghe iniziative formative e che abbia peculiarità imprescindibili e tipiche della medicina di famiglia: non solo studio dell'organo, ma della persona. Gestita e diretta da Mmg, la scuola è il frutto di anni di esperienza sul territorio. Consta di 7 seminari teorico-pratici suddivisi uniformemente nell'arco di due anni e da esercitazioni pratiche. Inoltre il discente, durante la pratica clinica di tutti i giorni, avrà la possibilità di avere una supervalutazione a distanza mediante l'invio di clips ai docenti.

Quota di iscrizione: Euro 600 + IVA/anno - Iscrizione tramite bonifico bancario: IBAN IT71K055840160400000019817
Numero massimo di partecipanti: 40