

Ipertensione resistente: sfide diagnostiche e nuove frontiere terapeutiche

L'ipertensione resistente rappresenta una sfida complessa che richiede un approccio analitico per distinguere le forme "vere" da quelle "apparenti". Una recente rassegna analizza le strategie di diagnosi e di ottimizzazione farmacologica, il ruolo cruciale dello stile di vita e le prospettive offerte dalle terapie emergenti e dalla denervazione renale

Nella pratica clinica quotidiana, il paziente con valori pressori costantemente al di sopra dei *target*, nonostante una terapia multi-farmaco, non è un'eccezione ma una realtà clinica frequente. L'ipertensione arteriosa, definita da una pressione sistolica (Pas) ≥ 130 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica (Pad) ≥ 80 mmHg, colpisce il 43.9% delle donne e il 49.5% degli uomini negli Stati Uniti.

Circa il 19.7% dei pazienti trattati per l'ipertensione arteriosa presenta un'ipertensione *apparentemente resistente* (Pa $\geq 130/80$ mmHg nonostante l'assunzione di 3 o più farmaci antiipertensivi, preferibilmente un bloccante del sistema renina-angiotensina, un calcioantagonista e un diuretico tiazidico, alle massime dosi tollerate). Solo circa **il 10% dei pazienti tratta-**

ti per ipertensione arteriosa presenta una vera ipertensione resistente, confermata con il **monitoraggio domiciliare o ambulatoriale** della pressione arteriosa **nelle 24 ore** per escludere l'ipertensione da camice bianco (circa il 37.5% dell'ipertensione apparentemente resistente) e dopo aver escluso la scarsa aderenza alla terapia farmacologica (circa il 50%) e l'ipertensione secondaria come l'iperaldosteronismo primario.

Screening per le cause secondarie

Tutti i pazienti con ipertensione resistente (Rh) vera devono essere sottoposti a *screening* per le cause secondarie, la cui prevalenza è, in questa popolazione, del 25%.

L'**aldosteronismo primario** è la

causa più frequente (5-25%) ed è caratterizzato da elevati livelli di aldosterone e bassi livelli di renina. Altre condizioni rilevanti sono la **malattia renale cronica (Mrc)**, l'**apnea ostruttiva del sonno (Osa)** e l'**uso di sostanze** (ad esempio, cocaina) o **farmaci** che innalzano la pressione, come i Fans, alcuni antidepressivi (Snri) e l'alcol (*tabelle 1 e 2*).

Tra i fattori di rischio più comuni vi sono:

- Mrc (odds ratio [Or], 1.84),
- Razza nera (Or, 1.68)
- Diabete (Or, 1.58),
- Obesità (Or, 1.46)
- Malattia Cv (Or, 1.34)
- Età avanzata (Or, 1.11 ogni 5 anni a partire dai 17 anni di età)
- Genere maschile (Or 1.06).

Interventi sullo stile di vita

La **riduzione del sodio** a meno di 1500 mg al giorno è cruciale, poiché la Rh è spesso sostenuta da un sovraccarico di volume. Una **dieta tipo Dash** e l'uso di **sostituti del sale** (contenenti cloruro di potassio) possono ridurre la Pas di circa 4.6 mmHg, purché il filtrato glomerulare stimato (Egfr) sia < 45 mL/min/1.73 m².

Altre raccomandazioni includono:

- **Esercizio fisico:** almeno 150 minuti a settimana di attività aerobica moderata e 2 giorni di resistenza
- **Perdita di peso:** ogni kg perso è associato a una riduzione della Pas di circa 1 mmHg

TABELLA 1

Cause comuni di ipertensione secondaria e indicatori clinici

Condizione	Prevalenza stimata	Indicatori per lo <i>screening</i>
Apnea ostruttiva del sonno (Osa)	25-50%	Russamento, sonnolenza diurna, obesità
Malattia renale cronica (Mrc)	14%	Creatinina elevata, albuminuria, anomalie del sedimento urinario
Aldosteronismo primario	5-25%	Ipotassiemia (spontanea o da diuretici), noduli surrenalici incidentali
Ipertensione indotta da farmaci	2-20%	Uso di Fans, corticosteroidi, contraccettivi orali, alcol in eccesso
Ipertensione renovascolare	0.1-5%	Edema polmonare flash, soffio addominale, declino di Egfr $> 30\%$ dopo Ace-i/Arb

- **Limitazione dell'alcol:** particolarmente efficace in chi consuma più di 2 *drink* al giorno.

Strategie terapeutiche

Passando alla **strategia farmacologica**, l'ottimizzazione deve essere metodica. Un primo passo pratico è il passaggio alle **combinazioni a dose fissa** in un'unica compressa; questa semplificazione non solo migliora l'aderenza, ma è associata a una riduzione ulteriore della Pas di circa 4 mmHg rispetto alla stessa terapia assunta in compresse separate. Le combinazioni di farmaci da preferire per il trattamento dell'ipertensione apparentemente resistente sono: un Ace-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina (Arb), un bloccante dei canali del calcio (in genere una diidropiridina a lunga durata d'azione) e un diuretico tiazidico, preferibilmente utilizzando, quando possibile, formulazioni in combinazione in un'unica compressa.

Un secondo passaggio cruciale riguarda il **diuretico**. Per i pazienti con ipertensione resistente e eGfr pari o superiore a 30 mL/min/1.73 m², le linee guida Acc/Aha del 2025 raccomandano la sostituzione dell'idroclorotiazide con diuretici tiazidici a lunga durata d'azione come il clortalidone (12.5-25 mg/die) o l'indapamide (1.25-2.5 mg/die in formulazione a rilascio immediato o 1.5 mg/die in formulazione a rilascio prolungato). Il clortalidone, in particolare, ha dimostrato di essere efficace nel ridurre la pressione anche in pazienti con Mrc in stadio avanzato (stadio 4), dove i tiazidici tradizionali perdono efficacia.

Quando la triplice terapia ottimizzata fallisce, lo **spironolattone** emerge come il farmaco di quarta linea di elezione. Questo antagonista del recettore dei mineralocorticoidi (Mra) può ridurre la Pas ambulatoriale di oltre 8 mmHg e quella clinica di 13.3 mmHg. Il suo utilizzo richiede però cautela: è fondamentale monitorare la funzione

renale e il potassio sierico entro 2-4 settimane dall'inizio o da ogni variazione di dosaggio. In presenza di effetti collaterali antiandrogenici, come la ginecomastia (9% degli uomini), lo spironolattone può essere sostituito con l'eplerenone o l'amiloride. È rassicurante sapere che un calo iniziale dell'Egfr inferiore al 30% dopo l'inizio della terapia non indica necessariamente un danno renale strutturale, ma spesso riflette un miglioramento del controllo pressorio che riduce la pressione di perfusione renale.

Per i pazienti che rimangono al di fuori del target nonostante questi interventi, la ricerca ha aperto nuove strade. L'**aprocitan**, un duplice antagonista dei recettori dell'endotelina, rappresenta una novità farmacologica promettente per la Rh vera, sebbene il rischio di ritenzione idrica richieda un monitoraggio attento.

Quando i farmaci non bastano

Sul fronte interventistico, la **denerazione renale** (Rdn) tramite catetere ha riconquistato un ruolo importante. Questa procedura mini-invasiva, che agisce sui nervi simpatici delle arterie renali, ha mostrato riduzioni medie della Pas ambulatoriale di 4.4 mmHg rispetto alle procedure *sham*. Sebbene non elimini la necessità di farmaci, la Rdn può semplificare il regime terapeutico in pazienti selezionati con Egfr \geq 40 mL/min/1.73 m².

In conclusione, la gestione dell'ipertensione resistente non è solo una questione di aggiunta di farmaci, ma un percorso di precisione che parte dalla conferma diagnostica e passa per la personalizzazione dello stile di vita e della terapia. Il controllo pressorio non è un fine puramente numerico, ma un obiettivo vitale: la Rh non controllata aumenta il rischio di morte cardiovascolare del 10.3% su base assoluta in un arco di 5-10 anni. Riportare questi pazienti a *target* significa, in ultima analisi, offrire loro una

TABELLA 2

Farmaci e sostanze che aumentano la pressione arteriosa

Farmaci o sostanze associati ad un apparente eccesso di mineralcorticoidi o all'attivazione del sistema renina-angiotensina

- Glucocorticoidi e loro derivati
- Glicirrizina (liquirizia)
- Ketoconazolo, itraconazolo
- Abiraterone acetato
- Estrogeni sintetici combinati con progestinici

Farmaci o sostanze con proprietà vasopressorie dirette

- Agenti immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus e inibitori della calcineurina)
- Eritropoietina umana ricombinante
- Farmaci che agiscono sulla via del fattore di crescita endoteliale vascolare, inclusi anticorpi monoclonali e inibitori della tirosin chinasi recettoriale a piccole molecole
- Inibitori della poli(Adp-ribosio) polimerasi (cancro ovarico)

Farmaci o sostanze che attivano il sistema nervoso simpatico

- Droghe illecite d'abuso, come cocaina e anfetamine
- Derivati dell'epinefrina o della fenilefrina presenti nei decongestionanti orali, nasali o oftalmici da banco
- Alcaloidi dell'efedrina (efedra o ma-huang)
- Antidepressivi, come gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina, gli inibitori delle monoamino ossidasi e gli agenti triciclici come l'amitriptilina
- Soppressori dell'appetito per la perdita di peso (ma non farmaci incretinici)
- Modafinil, stimolante non anfetaminico

Farmaci o sostanze con diversi meccanismi d'azione

- Farmaci antiretrovirali (lopinavir e ritonavir)
- Fans non selettivi, paracetamolo e inibitori selettivi della Cox-2
- Inibitori della tirosin chinasi di Bruton (per leucemia linfocitica cronica, linfomi, ecc)
- Teriflunomide (inibitore della sintesi delle pirimidine per la sclerosi multipla)
- Alcol

protezione significativa contro gli eventi cardiovascolari maggiori.

L.T.

- Azizi M, et al. JAMA 2026. doi: 10.1001/jama.2026.1221